

ТОМ 19

№

3

ОНКОУРОЛОГИЯ

CANCER UROLOGY

2023

**Высокодозная брахитерапия у больных
с инфравезикальной обструкцией**

**Лапароскопическая экстраперитонеальная
радикальная цистэктомия**

**Наследственные онкологические синдромы
с повышенным риском развития рака почки**



ИЗДАНИЕ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОУРОЛОГОВ»

Журнал «Онкоурология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.



www.oncourology.abvpress.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

Главная задача журнала «Онкоурология» – публиковать современную информацию о научных клинических исследованиях, диагностике, лечении онкоурологических заболеваний.

Цель издания – информировать специалистов по онкоурологии о достижениях в этой области, формировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода в терапии, объединяя, кроме урологов, врачей различных специальностей (радиологов, педиатров, химиотерапевтов и др.), способствовать повышению эффективности лечения пациентов с онкоурологическими нарушениями.

О С Н О В А Н В 2 0 0 5 Г .

3 **ТОМ 19**
'23

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи присылать в электронно-редакционную систему
<https://oncourology.abvpress.ru/oncur/index>

Выпускающий редактор **Н.В. Жукова**

Координатор А.А. Киричек
akirdoctor@gmail.com
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта А.И. Беликова
belikova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых

коммуникаций ПИ № ФС 77-36986 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Онкоурология» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

Онкоурология. 2023.
Том 19. № 3. 1–180
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42169
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор» 127273, Москва, Сигнальный пр-д, 19
Тираж 4000 экз. Бесплатно.
www.oncourology.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корр. РАН, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Карякин Олег Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лоран Олег Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы ЕАУ по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления и заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Калинский Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделом Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

КООРДИНАТОР

Киричек Андрей Андреевич, врач-онколог онкоурологического отделения Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Велиев Евгений Ибадович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Винаров Андрей Зиновьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ученый секретарь московского отделения Российского общества онкоурологов, член Правления Российского общества онкоурологов, врач-онколог, онкологическое отделение № 8 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Говоров Александр Викторович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач-уролог ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Зырянов Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., исполнительный директор Российского общества онкоурологов, член экспертного совета по онкологии, гематологии и клеточным технологиям Государственной Думы Российской Федерации (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», заведующий кафедрой урологии с курсом онкоурологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ урологии и нефрологии», заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Магер Владимир Остапович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Перлин Дмитрий Владиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» (Волгоград, Россия)

Петров Сергей Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий урологической клиникой ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург, Россия)

Понукалин Андрей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Тюлядин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Довбыш Михаил Афанасьевич, д.м.н., профессор кафедры урологии Запорожского государственного медицинского университета, КУ «Запорожская городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи» (Запорожье, Украина)

Красный Сергей Анатольевич, академик Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

Моно Пьер, профессор Университета Гренобля им. Ж. Фурье (Франция), руководитель отделения урологии АО «Ильинская больница» (Москва, Россия)

Поляков Сергей Львович, д.м.н., директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Республика Беларусь)

Юнкер Керстин, профессор, руководитель отделения клинических и экспериментальных исследований при Университетской клинике федеральной земли Саар (Хомбург, Германия), председатель секции научно-экспериментальных исследований при EAU (ESUR)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Браузи Маурицио, профессор, заведующий кафедрой урологии Гериатрического медицинского университета (Италия)

Гринберг Ричард, профессор, заведующий кафедрой онкоурологии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Комяков Борис Кириллович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Кутиков Александр, д.м.н., ассистент кафедры онкохирургии, Онкологический центр Фокс Чейз (Филадельфия, США)

Мартов Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий отделением урологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор, руководитель онкологического отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Савёлов Никита Александрович, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Ситдыкова Марина Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачёв Сергей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Фридман Эдди, заведующий службой морфологической диагностики в урологии, отделение патоморфологии, Медицинский центр им. Хаима Шибя (Рамат-Ган, Израиль)

Хайденайх Аксель, профессор, директор урологической клиники и поликлиники, Центр обучения/сертификации специалистов при Европейском совете по урологии (Аахен, Германия)

THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION "RUSSIAN SOCIETY OF UROLOGIC ONCOLOGISTS"

The journal "Cancer Urology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, Emerging Sources Citation Index (ESCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



www.oncourology.abvpress.ru

CANCER UROLOGY

QUARTERLY
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL
PEER-REVIEWED
JOURNAL

The main objective of the journal "Cancer urology" is publishing up-to-date information about scientific clinical researches, diagnostics, treatment of oncologic urological diseases.

The aim of the edition is to inform the experts on oncologic urology about achievements in this area, to build understanding of the necessary integrated interdisciplinary approach in therapy, alongside with urologists, combining efforts of doctors of various specialties (cardiologists, pediatricians, chemotherapists et al.), to contribute to raising the effectiveness of oncologic patients' treatment.

FOUNDED IN 2005

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the electronic editorial system
[https://oncourology.abvpress.ru/
oncurology/index](https://oncourology.abvpress.ru/oncurology/index)

Managing Editor N.V. Zhukova

Coordinating Editor A.A. Kirichek
akirdoctor@gmail.com
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager A.I. Belikova
belikova@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(PII No. ФС 77–36986
dated 21 July 2009).*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Onkourologiya".
The editorial board is not
responsible for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN (Print) 1727-9776
ISSN (Online) 1996-1812

Cancer urology. 2023.
Vol. 19. No 3. 1–180
© PH "ABV-Press", 2023
Pressa Rossii catalogue index: 42169

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd, Moscow,
127273.

4000 copies. Free distribution.
www.oncourology.abvpress.ru

3 VOL. 19
'23

EDITOR-IN-CHIEF

Alekseev, Boris Ya., MD, PhD, Professor; Deputy Director for Scientific Affairs, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology of Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University (Moscow, Russian Federation)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Alyae, Yuriy G., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Karyakin, Oleg B., MD, PhD, Professor and Head of the Division for Radiation and Surgical Treatment of Urologic Diseases with a Group of Prostate Cancer Brachytherapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russian Federation)

Loran, Oleg B., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Corresponding Member of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

Matveev, Vsevolod B., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Rusakov, Igor G., MD, PhD, Professor and Deputy Chief Medical Officer (Oncology), D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

EXECUTIVE EDITOR

Kalpinskiy, Aleksey S., MD, PhD, Head of the Surgical Department, P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

COORDINATING EDITOR

Kirichek, Andrey A., Oncologist, Oncourology Department, Center for Outpatient Oncological Care, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Veliev, Evgeny I., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Urology, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Vinarov, Andrey Z., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Volkova, Maria I., MD, PhD, Professor, A.I. Savitskiy Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary of the Moscow Branch of the Russian Association of Oncological Urology, Member of the Board of the Russian Association of Oncological Urology; Oncologist, Oncology Department No. 8 of the Moscow City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Govorov, Aleksander V., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russian Federation)

Darenkov, Sergey P., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Urologist, City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Zyryanov, Aleksander V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Ural State Medical University (Tyumen', Russian Federation)

Kamolov, Bakhodur Sh., MD, PhD, Executive Director of Russian Association of Oncological Urology, member of the Expert Board on Oncology, Hematology and Cell Technologies of the State Duma of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Kaprin, Andrey D., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology with the Course of Oncourology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Director General, National Medical Research Radiological Center, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Kogan, Mikhail I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology and Human Reproductive Health with the course of Pediatric Urology Andrology, Rostov State Medical University; Director, Science & Research Institute of Urology and Nephrology (Rostov-on-Don, Russian Federation)

Mager, Vladimir O., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Oncourology, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia)

Moiseenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor and Director, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint Petersburg, Russian Federation)

Perlin, Dmitriy V., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Nephrology and Transplantology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russian Federation)

Petrov, Sergey B., MD, PhD, Professor and Principal Researcher, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Urology Clinic, A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry (Saint Petersburg, Russian Federation)

Ponukalin, Andrey N., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russian Federation)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Deputy Director for Scientific Affairs, Science & Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Figurin, Konstantin M., MD, PhD, Professor and Leading researcher of the Division of Oncourology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

FOREIGN MEMBERS

Dovysh, Mikhail A., MD, PhD, Professor of the Department of Urology, Zaporozhye State Medical University, Zaporizhia City Clinical Hospital of Emergency Medical Care (Zaporizhzhya, Ukraine)

Krasny, Sergey A., Academician of the National Academy of Science of Belarus, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)

Monod, Pierre, MD, PhD, J. Fourier Grenoble University (France), Director Division of Urology, Ilynskaya Hospital (Moscow, Russian Federation)

Polyakov, Sergey L., MD, PhD, Director of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Republic of Belarus)

Junker, Kerstin, MD, Professor, Chief, Department of clinical and experimental research at Clinic of Urology of Saarland University Medical Center (Homburg, Germany), Chair EAU Section of Urological Research (ESUR)

EDITORIAL COUNCIL

Brausi, Mauricio, Professor, and Chairman of Urology, Modena, Italy (Italy)

Greenberg, Richard, Professor, MD, Chief, Urologic Oncology at Fox Chase Cancer Center Greater Philadelphia Area (USA)

Komyakov, Boris K., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, I.I. Mechnikov North Western State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)

Kutikov, Alexander, MD, Assistant Prof. of Urologic Oncology, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center (Philadelphia, USA)

Martov, Alexey G., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Institute of Advanced Training, Federal Medical and Biological Agency; Professor at the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Head of the Division of Urology, City Clinical Hospital No. 57, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Nosov, Dmitriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Savelov, Nikita A., MD, Pathologist, Department of Pathology, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russian Federation)

Sitdykova, Marina E., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Urology, Kazan State Medical University (Kazan, Russian Federation)

Stilidi, Ivan S., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Tkachev, Sergey I., MD, PhD, Professor and Head of the Department of Radiotherapy N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Fridman, Eddie, MD, Head of UroPathology Service, Department of Pathology, The Chaim Sheba Medical Center, TelHashomer (RamatGan, Israel)

Heidenreich, Axel, MD, Professor, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, European Board of Urology Certified Training Centre (Aachen, Germany)

Благодарность рецензентам	18
---------------------------------	----

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Рак почки

К.В. Поздняков, С.А. Ракул, Р.А. Елоев, К.А. Лукинов

Острое почечное повреждение и его предикторы при хирургии злокачественных новообразований почки	19
---	----

Д.В. Перлин

Рецензия на статью «Острое почечное повреждение и его предикторы при хирургии злокачественных новообразований почки»	29
--	----

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий, М.И. Глузман, Ю.С. Корнева

Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике	31
--	----

Рак предстательной железы

Н.К. Гаджиев, В.А. Рыбальченко, И.Б. Джалилов, Д.Д. Шкарупа, А.Г. Шкарупа, И.В. Семенякин, С.Б. Петров

Радикальная простатэктомия в России: особенности периоперационного ведения и нюансы технического исполнения	45
---	----

Д.М. Ягудаев, А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, Д.Д. Ягудаев, З.А. Кадыров

Клиническое применение высокодозной брахитерапии в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы при наличии инфравезикальной обструкции	60
---	----

Рак мочевого пузыря

Д.В. Перлин, И.В. Александров, А.О. Шманев, Ш. Шамхалов, П.А. Куликов

Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистпростатэктомия: кому и как?	69
--	----

А.К. Носов

Рецензия на статью «Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистпростатэктомия: кому и как?»	79
---	----

Н.А. Авксентьев, Б.Я. Алексеев, И.И. Андреяшкина, Ю.В. Макарова

Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России	80
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

М.Б. Болиева, О.И. Бровкина, Д.С. Ходырев, А.Г. Никитин, А.А. Епхив, Л.М. Воронкова, М.Г. Гордиев

Патогенный вариант гена <i>BRCA2</i> с.6341del у пациента с раком предстательной железы из Северной Осетии	94
--	----

M.F. Mohd Isa, M.D. Mohamed Ashraf, M.R. Yusof, N.G. Faiz, Siti Rahmah H.I. Merican

Stent-ception: implementation of soft double-J stents in the ureteric Memokath-051™ in bilateral ureteric stricture post radiotherapy for advanced prostate cancer	100
--	-----

В.И. Широкопад

Лучевая терапия при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы с большой метастатической нагрузкой: клиническое наблюдение	104
--	-----

В.С. Суркова, Н.Н. Волченко, А.М. Лаврова, Х.С. Косумова, Г.Г. Хакимова, М.В. Гребенкин

Карциносаркома предстательной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы	113
---	-----

<i>Е.В. Гребенкин, А.М. Пишихачев, Б.Е. Осмоловский, А.А. Епишкина, Е.Ю. Кожевникова, Н.И. Сорокин, А.А. Камалов</i>	
Метанефральная аденома почки: клинический случай и обзор литературы	119
УРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ	
<i>Н.В. Коротких, И.П. Мошуров, О.В. Андреева, Д.О. Загрядская, В.А. Андреев, И.Н. Куликова, Д.Ю. Каменев</i>	
Практическая значимость использования препарата Канефрон Н для профилактики лучевых циститов у пациенток, получающих химиолучевую терапию	126
ОБЗОРЫ	
<i>Д.С. Михайленко, Н.А. Горбань, Д.В. Залетаев</i>	
Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки	133
<i>Р.Н. Комаров, Л.М. Рапопорт, М. Шао, М.И. Ткачёв, Б.М. Тлисов, А.В. Заваруев, А.О. Симонян</i>	
Хирургические доступы при лечении рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней поллой вены и правого предсердия	146
<i>К.С. Титов, Е.В. Шутков, А.А. Алимов, С.С. Лебедев, А.А. Киричек, Г.М. Запиров</i>	
Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки	153
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
<i>С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, В.В. Хижа, А.В. Язенок, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, Н.С. Буненков, А.С. Улитина</i>	
Распространенность злокачественных новообразований почки в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России в 2016–2021 г.	163
ЮБИЛЕИ	175
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	178

To the Reviewers: Letter of Appreciation.	18
--	----

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF URINARY SYSTEM TUMORS

Renal cancer

<i>K.V. Pozdnyakov, S.A. Rakul, R.A. Eloev, K.A. Lukinov</i> Acute kidney injury and its predictors in surgery of malignant kidney tumors	19
<i>D.V. Perlin</i> Review of the article “Acute kidney injury and its predictors in surgery of malignant kidney tumors”	29
<i>D.V. Semenov, R.V. Orlova, V.I. Shirokorad, S.V. Kostritskiy, M.I. Gluzman, Yu.S. Korneva</i> Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice	31

Prostate cancer

<i>N.K. Gadzhiev, V.A. Rybalchenko, I.B. Dzhalilov, D.D. Shkarupa, A.G. Shkarupa, I.V. Semeniakin, S.B. Petrov</i> Radical prostatectomy in the Russian Federation: features of perioperative management and nuances of technical execution	45
<i>D.M. Yagudaev, A.G. Martov, D.V. Ergakov, D.D. Yagudaev, Z.A. Kadyrov</i> Clinical use of high dose-rate brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and infravesical obstruction.	60

Urinary bladder cancer

<i>D.V. Perlin, I.V. Aleksandrov, A.O. Shmanev, Sh. Shamhalov, P.A. Kulikov</i> Laparoscopic extraperitoneal radical cystoprostatectomy: for whom and how?	69
<i>A.K. Nosov</i> Review of the article “Laparoscopic extraperitoneal radical cystoprostatectomy: for whom and how?”	79
<i>N.A. Avxentyev, B.Ya. Alekseev, I.I. Andreyashkina, Yu.V. Makarova</i> Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia	80

CLINICAL NOTES

<i>M.B. Bolieva, O.I. Brovkina, D.S. Khodyrev, A.G. Nikitin, A.A. Epkhiev, L.M. Voronkova, M.G. Gordiev</i> Pathogenic <i>BRCA2</i> c.6341del gene variant in a patient with prostatic cancer from the North Ossetia	94
<i>M.F. Mohd Isa, M.D. Mohamed Ashraf, M.R. Yusof, N.G. Faiz, Siti Rahmah H.I. Merican</i> Stent-ception: implementation of soft double-J stents in the ureteric Memokath-051™ in bilateral ureteric stricture post radiotherapy for advanced prostate cancer.	100
<i>V.I. Shirokorad</i> External beam radiotherapy in treatment of high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: clinical case	104
<i>V.S. Surkova, N.N. Volchenko, A.M. Lavrova, Kh.S. Kosumova, G.G. Khakimova, M.V. Grebenkin</i> Carcinosarcoma of the prostate: clinical observation and literature review	113

<i>E.V. Grebenkin, A.M. Pshikhachev, B.E. Osmolovskiy, A.A. Epishkina, E.Yu. Kozhevnikova, N.I. Sorokin, A.A. Kamalov</i> Metanephric adenoma of the kidney: clinical case and literature review	119
---	-----

UROLOGICAL COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

<i>N.V. Korotkikh, I.P. Moshurov, O.V. Andreeva, D.O. Zagryadskaya, V.A. Andreev, I.N. Kulikova, D.Yu. Kamenev</i> The practical significance of using Canephron N medication for radiation cystitis prevention in patients undergoing radiation/chemoradiation therapy	126
--	-----

REVIEWS

<i>D.S. Mikhaylenko, N.A. Gorban, D.V. Zaletaev</i> Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer	133
<i>R.N. Komarov, L.M. Rapoport, M. Shao, M.I. Tkachev, B.M. Tlsov, A.V. Zavaruev, A.O. Simonyan</i> Surgical access in treatment of kidney cancer complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava and right atrium.	146
<i>K.S. Titov, E.V. Shutov, A.A. Alimov, S.S. Lebedev, A.A. Kirichek, G.M. Zapirov</i> Nephrotoxicity of combination drug therapy in metastatic renal cancer	153

EPIDEMIOLOGY OF UROLOGICAL ONCOLOGICAL DISEASES

<i>S.V. Popov, R.G. Guseynov, I.N. Orlov, V.V. Khizha, A.V. Yazenok, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, N.S. Bunenkov, A.S. Ulitina</i> The prevalence of malignant neoplasms of the kidney in Saint Petersburg and various regions of Russia in 2016–2021	163
--	-----

JUBILEE	175
----------------------	------------

INFORMATION FOR AUTHORS	178
--------------------------------------	------------

Благодарность рецензентам

Коллектив редакции журнала «Онкоурология» сердечно благодарит всех экспертов, которые помогают отбирать лучшие рукописи для публикации и поддерживать планку журнала на высоком уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на дальнейшее сотрудничество с каждым ученым, согласившимся оценивать присылаемые в редакцию рукописи. Мы стараемся максимально объективно подходить к продвижению рукописей, исходя из целей и задач журнала, редакционной политики и мнения рецензентов.

В 2023 г. в пул внешних рецензентов журнала входит более 100 ученых из разных городов России и мира. Это число постоянно увеличивается благодаря поддержке медицинского сообщества и отдельных экспертов, готовых безвозмездно потратить время и силы на развитие и качественный рост отечественной онкоурологической науки.

Выражаем признательность и благодарность рецензентам академику НАН Беларуси профессору С.А. Красному (Беларусь), член-корреспонденту РАН профессору В.Б. Матвееву, профессору Б.Я. Алексею, профессору В.А. Атдую, профессору Е.И. Велиеву, профессору А.З. Винарову, профессору М.И. Волковой, профессору А.В. Говорову, профессору С.П. Даренкову, профессору А.В. Зырянову, профессору О.Б. Карякину, профессору М.И. Когану, профессору Г.П. Колесникову, профессору А.Г. Мартову, профессору Б.П. Матвееву, профессору В.Л. Медведеву, профессору Д.А. Носову, профессору К.М. Нюшко, профессору Д.В. Перлину, профессору С.Б. Петрову, профессору В.И. Широколаду, д.м.н. С.А. Варламову, д.м.н. Ю.В. Гуменецкой, д.м.н. П.А. Карнауху, д.м.н. А. Кутикову (США), д.м.н. А.К. Носову, к.м.н. В.А. Бирюкову, к.м.н. П.В. Булычкину, к.м.н. Н.А. Горбань, к.м.н. Г.Д. Ефремову, к.м.н. А.С. Калпинскому, к.м.н. Д.С. Михайленко, к.м.н. А.М. Попову, к.м.н. К.А. Фирсову, к.м.н. И.М. Шевчук за тщательный анализ статей 3-го выпуска журнала за 2023 г.

Благодарим Вас за Ваш значимый и ценный вклад в очередной номер!

To the Reviewers: Letter of Appreciation

The staff of the Cancer Urology journal is sincerely grateful to all experts who help us select the best manuscripts for publication and preserve the high quality of the journal. We value this support and hope for further collaboration with every scientist who agreed to review manuscripts sent to the editorial staff. We try to objectively promote manuscripts based on the goals and objectives of the journal, editorial politics, and the reviewers' opinions.

In 2023, the journal's pool of external reviewers consists of 100 scientists from different parts of Russia and the world. This number constantly grows due to the support of the medical community and individual experts volunteering to put their time and effort into development and high-quality growth of Russian oncological urology.

We are sincerely grateful to the reviewers: Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor S.A. Krasny (Belarus); the corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor V.B. Matveev; Professor B.Ya. Alekseev; Professor V.A. Atduev; Professor E.I. Veliev; Professor A.Z. Vinarov; Professor M.I. Volkova; Professor A.V. Govorov; Professor S.P. Darenkov; Professor A.V. Zyryanov; Professor O.B. Karyakin; Professor M.I. Kogan; Professor G.P. Kolesnikov; Professor A.G. Martov; Professor B.P. Matveev; Professor V.L. Medvedev; Professor D.A. Nosov; Professor K.M. Nuyshko; Professor D.V. Perlin; Professor S.B. Petrov; Professor V.I. Shirokorad; S.A. Varlamov, DMSc; Yu.V. Gumenetskaya, DMSc; P.A. Karnaukh, DMSc; A. Kutikov, DMSc (USA); A.K. Nosov, DMSc; V.A. Biryukov, PhD; P.V. Bulychkin, PhD; N.A. Gorban, PhD; G.D. Efremov, PhD; A.S. Kalpinskiy, PhD; D.S. Mikhaylenko, PhD; A.M. Popov, PhD; K.A. Firsov, PhD; I.M. Shevchuk, PhD; for careful analysis of the articles of the 3rd volume of the journal in 2023.

Thank you for your significant and valuable contribution to the new volume!

Острое почечное повреждение и его предикторы при хирургии злокачественных новообразований почки

К.В. Поздняков, С.А. Ракул, Р.А. Елоев, К.А. Лукинов

СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»; Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

Цель исследования – анализ собственных результатов хирургического лечения опухолей почек (резекции почки (РП) и радикальной нефрэктомии (РНЭ)) в раннем послеоперационном периоде, выделение факторов риска развития острого почечного повреждения (ОПП).

Материалы и методы. В исследование были включены 399 пациентов. Из них 276 (69,17 %) пациентам выполнена РП, 123 (30,83 %) – РНЭ. По клинической стадии заболевания пациенты групп РП и РНЭ распределились следующим образом: cT1a – 160 (91,95 %) и 14 (8,05 %), cT1b – 99 (61,11 %) и 63 (38,89 %), cT2a – 17 (26,98 %) и 46 (73,02 %) соответственно. Операции выполняли открытым (1,0 %), лапароскопическим (39,35 %) и робот-ассистированным (59,65 %) доступами. ОПП оценивали по изменению уровня креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации до операции и на 1–3-и сутки после нее согласно критериям KDIGO.

Результаты. Общая частота развития ОПП после хирургического лечения по поводу рака почки стадий cT1a–cT2a составила 27,57 %. Частота развития ОПП после РНЭ – 65,04 %, после РП – 11,23 %. При стадиях cT1a, cT1b и cT2a после органосохраняющего и радикального лечения этот показатель составил 9,37; 11,11; 29,41 и 71,43; 63,49; 65,22 % соответственно. При продолжительности тепловой ишемии менее 15 и 20 мин частота развития ОПП не превышала 8,3 и 13,2 %. При длительности тепловой ишемии почки >30 мин отмечалось резкое увеличение частоты развития ОПП.

Заключение. В целях сохранения функции почек РП является операцией выбора при лечении опухолей почек стадий cT1–cT2a. После РНЭ развитие ОПП фиксировалось в 6 раз чаще, чем после органосохраняющей операции. Установлены факторы, статистически значимо влияющие на развитие ОПП после РП: наличие исходной хронической болезни почек у пациентов, размер новообразования, продолжительность операции >190 мин, вариант используемой ишемии почки и продолжительность тепловой ишемии >25 мин.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, радикальная нефрэктомия, острое почечное повреждение

Для цитирования: Поздняков К.В., Ракул С.А., Елоев Р.А., Лукинов К.А. Острое почечное повреждение и его предикторы при хирургии злокачественных новообразований почки. Онкоурология 2023;19(3):19–28. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-19-28>

Acute kidney injury and its predictors in surgery of malignant kidney tumors

K. V. Pozdnyakov, S. A. Rakul, R. A. Eloev, K. A. Lukinov

City Hospital No. 40 of the Kurortny District; 9 Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia

Contacts: Sergey Anatol'evich Rakul 79119257502@yandex.ru

Aim. To analyze our own results of the course of early postoperative period in patients who underwent surgical treatment of kidney tumors: partial nephrectomy (PN) and radical nephrectomy (RN) and to identify risk factors for the development of acute kidney injury (AKI).

Materials and methods. The study included 399 patients, of which 276 patients (69.17 %) underwent PN, 123 (30.83 %) underwent RN. According to the clinical stage of the disease, patients in the PN and RN groups were distributed as follows: cT1a – 160 (91.95 %) and 14 (8.05 %), cT1b – 99 (61.11 %) and 63 (38.89 %) and cT2a – 17 (26.98 %) and 46 (73.02 %), respectively. Operations were performed with open (1.0 %), laparoscopic (39.35 %) and robot-assisted (59.65 %) accesses. AKI was evaluated by the changes in serum creatinine and glomerular filtration rate before surgery and 1–3 days after in accordance with KDIGO criteria.

Results. The overall incidence of AKI after surgical treatment for kidney cancer at stages cT1a–cT2a was 27.57 %. The incidence of AKI after RN was 65.04 %, after PN – 11.23 %. At stages cT1a, cT1b, cT2a, after nephron-sparing surgery

and radical treatment, this indicator was 9.37; 11.11; 29.41 % and 71.43; 63.49; 65.22 %, respectively. For warm ischemia time below 15 and 20 minutes, AKI incidence did not exceed 8.3 and 13.2 %, respectively. For warm ischemia time >30 min, a dramatic increase in AKI incidence was observed.

Conclusion. To preserve kidney function, PN is the operation of choice in surgical treatment of kidney tumors at stages cT1–cT2a. After RN, AKI development was observed 6 times more often than after PN. The following statistically significant predictors of AKI after PN were identified: presence of initial chronic kidney disease in patients, tumor size, operative time above 190 minutes, type of kidney ischemia used, and warm ischemia time above 25 minutes.

Keywords: kidney cancer, partial nephrectomy, radical nephrectomy, acute kidney injury

For citation: Pozdnyakov K.V., Rakul S.A., Eloev R.A., Lukinov K.A. Acute kidney injury and its predictors in surgery of malignant kidney tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):19–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-19-28>

Введение

В настоящее время в мире почечно-клеточный рак занимает 15-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований. В 2017 г. в России было зарегистрировано более 24 тыс. новых случаев рака почки, в США — более 60 тыс., в Европе — 115 тыс., что позволило данной патологии выйти на 7-е место среди всех выявленных онкологических заболеваний в этих странах [1]. Благодаря развитию современных технологий, рак почки на сегодняшний день все чаще выявляется на ранних, локализованных стадиях.

При выборе метода хирургического лечения локализованных форм рака почки следует отдавать предпочтение малоинвазивному органосохраняющему методу — резекции почки (РП) [2, 3]. Этот вид хирургического лечения демонстрирует сопоставимые с радикальной нефрэктомией (РНЭ) онкологические результаты, оказывая меньшее влияние на почечную функцию [4–6]. Однако у ряда пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается острое почечное повреждение (ОПП), которое характеризуется быстрым развитием нарушения функции органа в результате воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов [7]. Это состояние увеличивает риск развития хронической болезни почек и смертности [8].

В клинической практике для выявления ОПП используют классификации RIFLE, AKIN, KDIGO [9–11]. На сегодняшний день стратификацию ОПП следует проводить согласно следующим критериям: повышение уровня креатинина в сыворотке на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ ммоль/л) в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза от исходного уровня, которое произошло в период 7 дней после операции, либо объем мочи $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч после хирургического лечения [11].

В ряде исследований показано, что ОПП после РП в первую очередь связаны с продолжительностью интраоперационной ишемии почки, а не с ее типом (тотальная, сегментарная). Однако есть и другие причины, потенцирующие развитие ОПП, которые до конца не определены [12–14]. Увеличение уровня креатинина в сыворотке крови пациентов, перенесших РП, может

быть связано как с видом и продолжительностью интраоперационной ишемии почки, так и с объемом удаленной функционирующей паренхимы. Последняя причина значительно увеличивает риск развития хронической болезни почек в дальнейшем [15]. Такая ситуация наглядно развивается после выполнения РНЭ, но имеет место и при выполнении резекции крупных опухолей почки.

Цель исследования — анализ собственных результатов хирургического лечения опухолей почек (РП, РНЭ) в раннем послеоперационном периоде, выделение факторов риска развития ОПП.

Материалы и методы

В настоящее проспективное нерандомизированное исследование были включены 399 пациентов с клинически локализованным раком почки, которым в период с 2011 по 2020 г. проведено хирургическое лечение в отделении урологии и онкоурологии Городской больницы № 40 (Санкт-Петербург) (табл. 1).

В 276 (69,17 %) случаях выполнена РП, в 123 (30,83 %) — РНЭ. В группе РП преобладали пациенты мужского пола, тогда как в группе РНЭ соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым. Средний возраст пациентов составил 63,3 года. По клинической стадии заболевания пациенты групп РП и РНЭ распределились следующим образом: cT1a — 160 (91,95 %) и 14 (8,05 %), cT1b — 99 (61,11 %) и 63 (38,89 %), cT2a — 17 (26,98 %) и 46 (73,02 %) соответственно. В подавляющем большинстве случаев (59,65 %) нами применялся робот-ассистированный доступ, лапароскопический доступ использовался в 39,35 % случаев. Открытый доступ применялся лишь в исключительных клинических ситуациях (1,0 %), при наличии анестезиологических противопоказаний к использованию пневмоперитонеума.

Оценку уровня креатинина сыворотки крови пациентов проводили до хирургического вмешательства и через 1–3 сут после него. Для оценки скорости клубочковой фильтрации использовали формулу MDRD (modification of diet in renal disease) [16]. ОПП оценивали согласно рекомендациям KDIGO [11].

Таблица 1. Клинические данные пациентов (n = 399)

Table 1. Patients' clinical data (n = 399)

Характеристика Characteristic	Резекция почки (n = 276) Partial nephrectomy (n = 276)	Радикальная нефрэктомия (n = 123) Radical nephrectomy (n = 123)	Всего Total
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	150 (54,35) 126 (45,65)	63 (51,22) 60 (48,78)	213 (53,38) 186 (46,62)
Медиана возраста [Q ₂₅ ; Q ₇₅], лет Median age [Q ₂₅ ; Q ₇₅], years	61,58 [52,73; 67,48]*	66,58 [59,88; 72,83]*	63,3 [54,32; 69,29]
Возраст, n (%): Age, n (%): ≤70 лет ≤70 years >70 лет >70 years	240 (75,0) 36 (45,57)	80 (25,0) 43 (54,43)	320 (80,2) 79 (19,8)
Медиана индекса массы тела [Q ₂₅ ; Q ₇₅], кг/м ² Median body mass index [Q ₂₅ ; Q ₇₅], kg/m ²	28,36 [24,79; 31,23]**	28,63 [24,8; 32,42]**	28,38 [24,8; 31,53]
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): cT1aN0M0 cT1bN0M0 cT2aN0M0	160 (91,95) 99 (61,11) 17 (26,98)	14 (8,05) 63 (38,89) 46 (73,02)	174 (43,61) 162 (40,60) 63 (15,79)
Доступ, n (%): Access, n (%): робот-ассистированный robot-assisted лапароскопический laparoscopic открытый open	211 (88,66) 63 (40,13) 2 (50,0)	27 (11,34) 94 (59,87) 2 (50,0)	238 (59,65) 157 (39,35) 4 (1,0)
Медиана уровня креатинина до операции [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мкмоль/л Median creatinine before surgery [Q ₂₅ ; Q ₇₅], μmol/L	81,0 [71,0; 92,5]**	87,0 [75,0; 99,0]**	83,0 [72,0; 95,0]
Медиана скорости клубочковой фильтрации до операции [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мл/мин/1,73 м ² Median glomerular filtration rate before surgery [Q ₂₅ ; Q ₇₅], mL/min/1.73 m ²	80,52 [65,67; 94,32]*	73,51 [61,78; 84,78]*	78,06 [64,46; 90,75]
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant diseases, n (%): гипертоническая болезнь hypertensive disease сахарный диабет diabetes mellitus	120 (43,48)** 22 (7,97)*	60 (48,78)** 19 (14,45)*	80 (45,11) 41 (10,28)

*p ≤ 0,05.

**p > 0,05.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью стандартных программ (MS Office, Statistica 9.0). Для сопоставления результатов исследования зависимых групп использовали критерий Вилкоксона, независимых — критерий Фишера. Сравнение полученных результатов согласно критерию Пирсона. При

анализе использовали непараметрический статистический U-критерий Манна—Уитни. Проводили многофакторный логистический регрессионный анализ в целях определения значимых факторов, влияющих на развитие ОПП. Статистически значимыми показатели считали при p < 0,05.

Таблица 2. Уровень креатинина до и после (1–3 сут) оперативного вмешательства при различных стадиях рака почки
Table 2. Creatinine level before and after (1–3 days) surgery at various stages of kidney cancer

Стадия Stage	Операция Operation	n	Медиана уровня креатинина [Q ₂₅ ; Q ₇₅], мкмоль/л Median creatinine [Q ₂₅ ; Q ₇₅], μmol/L		p
			до операции before surgery	после операции after surgery	
cT1a	РП PN	160	82,0 [71,0; 93,0]	81,5 [68,5; 96,0]	0,69
	РНЭ RN	14	86,5 [69,0; 94,0] (p = 0,52)	130,5 [104,0; 153,0] (p = 0,00001)	0,0005
cT1b	РП PN	99	80,0 [71,0; 91,0]	81,0 [69,0; 102,0]	0,76
	РНЭ RN	63	85,0 [75,0; 96,0] (p = 0,23)	120,0 [101,0; 139,0] (p = 0,00001)	0,00000
cT2a	РП PN	17	86,0 [73,0; 98,0]	112,0 [79,0; 125,0]	0,08
	РНЭ RN	46	93,0 [77,0; 103,0] (p = 0,39)	124,5 [110,0; 142,0] (p = 0,02)	0,00000

Примечание. Здесь и в табл. 3: РП – резекция почки; РНЭ – радикальная нефрэктомия.
Note. Here and in table 3: PN – partial nephrectomy; RN – radical nephrectomy.

Результаты

В табл. 2 представлены показатели медианы уровня креатинина до и после хирургического лечения при различных стадиях локализованного рака почки. При сравнении этого показателя до проведения РП и РНЭ статистически значимых различий не выявлено. Отмечено его увеличение после хирургического лечения рака почки, причем после перенесенной РНЭ эти изменения были статистически значимы и не зависели

от стадии заболевания. При выполнении РП, вне зависимости от стадии заболевания, медиана уровня креатинина сыворотки крови статистически значимо не изменялась (p > 0,05).

Общая частота развития ОПП после хирургического лечения по поводу рака почки стадий cT1a–cT2a составила 27,57 %. Отмечено 6-кратное различие в частоте ОПП после РНЭ и РП: 65,04 и 11,23 % соответственно (табл. 3). При стадиях cT1a, cT1b, cT2a

Таблица 3. Частота развития острого почечного повреждения после РП и РНЭ при различных стадиях рака почки
Table 3. Incidence of acute kidney injury after PN and RN at various stages of kidney cancer

Стадия Stage	Операция Operation	n	Острое почечное повреждение, n (%) Acute kidney injury, n (%)	p
cT1a	РП PN	160	15 (9,37)	0,0001
	РНЭ RN	14	10 (71,43)	
cT1b	РП PN	99	11 (11,11)	0,0001
	РНЭ RN	63	40 (63,49)	
cT2a	РП PN	17	5 (29,41)	0,021
	РНЭ RN	46	30 (65,22)	
Всего Total		399	110 (27,57)	

после органосохраняющего и радикального лечения этот показатель составил 9,37; 11,11; 29,41 и 71,43; 63,49; 65,22 % соответственно ($p < 0,05$).

В табл. 4 приведены клинико-лабораторные данные пациентов 2 групп: с развитием ОПП и без нарушения почечной функции. Обращает на себя внимание статистически значимое различие таких показателей, как возраст, уровень креатинина сыворотки крови и скорость

клубочковой фильтрации до операции. Нами зафиксировано, что при нарушении функции почек до операции также увеличивается частота развития ОПП ($p < 0,05$).

По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа полученных данных статистически значимым фактором, влияющим на развитие ОПП, оказался только вид хирургического вмешательства (табл. 5).

Таблица 4. Клинические данные пациентов с развитием острого почечного повреждения и без нарушения почечной функции

Table 4. Clinical data of patients with acute kidney injury and without impaired renal function

Показатель Parameter	Острое почечное повреждение Acute kidney injury		<i>p</i>
	есть yes	нет no	
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	110 (27,57)	289 (72,43)	
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	66 (30,99) 44 (23,66)	147 (69,01) 142 (76,34)	0,102
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%): ≤70 лет ≤70 years >70 лет >70 years	78 (24,38) 47 (59,49)	242 (75,63) 32 (40,51)	0,004
Операция, <i>n</i> (%): Operation, <i>n</i> (%): радикальная нефрэктомия radical nephrectomy резекция почки partial nephrectomy	80 (65,04) 31 (11,23)	43 (34,96) 245 (88,77)	0,00001
Медиана уровня креатинина до операции [Q_{25} ; Q_{75}], мкмоль/л Median creatinine before surgery [Q_{25} ; Q_{75}], μmol/L	86 [74; 98]	82 [71; 93]	0,045
Медиана скорости клубочковой фильтрации до операции [Q_{25} ; Q_{75}], мл/мин/1,73 м ² Median glomerular filtration rate before surgery [Q_{25} ; Q_{75}], mL/min/1.73 m ²	74,35 [64,45; 86,77]	79,45 [64,46; 92,74]	0,041
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%): Chronic kidney disease, <i>n</i> (%): нет или I стадия (>90 мл/мин/1,73 м ²) none or stage I (>90 mL/min/1.73 m ²) II стадия (60–89 мл/мин/1,73 м ²) stage II (60–89 mL/min/1.73 m ²) III стадия (30–59 мл/мин/1,73 м ²) stage III (30–59 mL/min/1.73 m ²)	19 (18,45) 71 (29,96) 20 (33,9)	84 (81,55) 166 (70,04) 39 (66,1)	0,046
Сопутствующие заболевания, <i>n</i> (%): Concomitant diseases, <i>n</i> (%): гипертоническая болезнь hypertensive disease сахарный диабет diabetes mellitus	52 (28,89) 14 (34,15)	128 (71,11) 27 (65,85)	0,59 0,32

Таблица 5. Многомерный логистический регрессионный анализ (logit regression) факторов, влияющих на развитие острого почечного повреждения на 1–3-и сутки после радикальной нефрэктомии или резекции почки

Table 5. Multivariate logistic regression analysis (logit regression) of factors affecting the development of acute kidney injury 1–3 days after radical nephrectomy or partial nephrectomy

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	<i>p</i>
Возраст ($\leq 70 / > 70$ лет) Age ($\leq 70 / > 70$ years)	0,97	0,5–1,91	0,94
Пол Gender	1,7	0,98–2,98	0,06
Вариант операции (радикальная нефрэктомия/резекция почки) Operation variant (radical nephrectomy/partial nephrectomy)	19,68	10,0–38,71	0,000001
Доступ (лапароскопический/робот-ассистированный) Access (laparoscopic/robot-assisted)	0,78	0,22–2,72	0,7
Хроническая болезнь почек ($< 60 / \geq 60$ мл/мин/1,73 м ²) Chronic kidney disease ($< 60 / \geq 60$ mL/min/1.73 m ²)	0,92	0,43–1,94	0,82
Гипертоническая болезнь Hypertensive disease	1,16	0,65–2,05	0,61
Сахарный диабет Diabetes mellitus	0,79	0,32–1,93	0,6

Изучены факторы, предрасполагающие к развитию ОПП после выполнения органосохраняющих операций при опухолях почек (табл. 6). В группе пациентов, под-

вергшихся РП, развитие ОПП отмечено у 31 (11,23) больного. Результаты показали, что на развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде влияют степень

Таблица 6. Клинические и операционные данные пациентов, перенесших резекцию почки, с развитием острого почечного повреждения

Table 6. Clinical and operative data of the patients who underwent partial nephrectomy and developed acute kidney injury

Показатель Parameter	Острое почечное повреждение Acute kidney injury		<i>p</i>
	есть yes	нет no	
Число пациентов, <i>n</i> (%) Number of patients, <i>n</i> (%)	31 (11,23)	245 (88,77)	
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	19 (12,67) 12 (9,52)	131 (87,33) 114 (90,48)	0,41
Возраст, <i>n</i> (%): Age, <i>n</i> (%): ≤ 70 лет ≤ 70 years > 70 лет > 70 years	25 (10,42) 6 (16,67)	215 (89,58) 30 (83,33)	0,27
Медиана уровня креатинина до операции [Q_{25} ; Q_{75}], мкмоль/л Median creatinine before surgery [Q_{25} ; Q_{75}], $\mu\text{mol/L}$	87,0 [75,0; 97,0]	81,0 [71,0; 91,0]	0,08
Медиана скорости клубочковой фильтрации до операции [Q_{25} ; Q_{75}] мл/мин/1,73 м ² Median glomerular filtration rate before surgery [Q_{25} ; Q_{75}], mL/min/1.73 m ²	76,32 [58,23; 90,75]	80,58 [66,0; 95,44]	0,19

Окончание табл. 6
End of table 6

Показатель Parameter	Острое почечное повреждение Acute kidney injury		p
	есть yes	нет no	
Хроническая болезнь почек, n (%): Chronic kidney disease, n (%): нет или I стадия (>90 мл/мин/1,73 м ²) none or stage I (>90 mL/min/1.73 m ²) II стадия (60–89 мл/мин/1,73 м ²) stage II (60–89 mL/min/1.73 m ²) III стадия (30–59 мл/мин/1,73 м ²) stage III (30–59 mL/min/1.73 m ²)	8 (9,3) 15 (9,55) 8 (24,24)	78 (90,7) 142 (90,45) 25 (75,76)	0,04
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant diseases, n (%): гипертоническая болезнь hypertensive disease сахарный диабет diabetes mellitus	14 (11,67) 2 (9,1)	106 (88,33) 20 (90,9)	0,84 0,74
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): cT1aN0M0 cT1bN0M0 cT2aN0M0	15 (9,37) 11 (11,11) 5 (29,41)	145 (90,63) 88 (88,89) 12 (70,59)	0,04
Сумма баллов по шкале R.E.N.A.L., n (%): R.E.N.A.L. score, n (%): 4–6 7–9 10–12	5 (6,76) 15 (10,56) 11 (18,33)	69 (93,24) 127 (89,44) 49 (81,67)	0,1
Длительность операции, n (%): Operative time, n (%): ≤190 мин ≤190 min >190 мин >190 min	19 (8,84) 12 (19,67)	196 (91,16) 49 (80,33)	0,02
Объем кровопотери, n (%): Blood loss, n (%): ≤600 мл ≤600 mL >600 мл >600 mL	27 (10,42) 4 (23,53)	232 (89,58) 13 (76,47)	0,1
Вариант ишемии, n (%): Ischemia type, n (%): без ишемии without ischemia сегментарная segmental тотальная total	0 3 (6,52) 28 (14,29)	34 (100,0) 43 (93,48) 168 (85,71)	0,03
Продолжительность тепловой ишемии, n (%): Warm ischemia time, n (%): ≤25 мин ≤25 min >25 мин >25 min	17 (10,69) 11 (29,73)	142 (89,31) 26 (70,27)	0,003

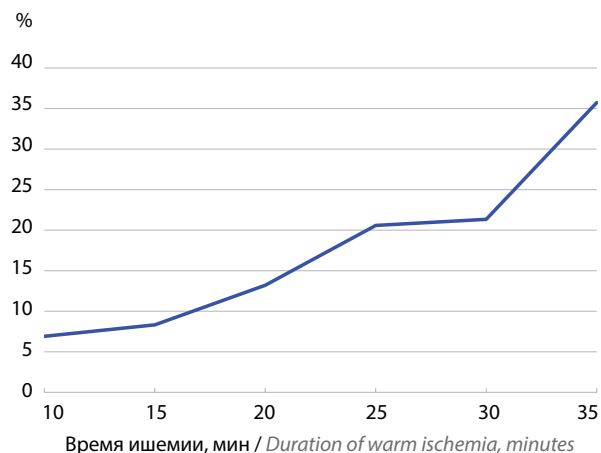
Таблица 7. Многомерный логистический регрессионный анализ (logit regression) факторов, влияющих на развитие острого почечного повреждения на 1–3-и сутки после резекции почки

Table 7. Multivariate logistic regression analysis (logit regression) of factors affecting the development of acute kidney injury 1–3 days after partial nephrectomy

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	p
Скорость клубочковой фильтрации до операции ($\leq 60 / > 60$ мл/мин/1,73 м ²) Glomerular filtration rate before surgery ($\leq 60 / > 60$ mL/min/1.73 m ²)	2,9	0,82–10,33	0,1
Размер новообразования ($\leq 7,0 / > 7,0$ см) Tumor size ($\leq 7.0 / > 7.0$ cm)	0,65	0,17–2,52	0,53
R.E.N.A.L. (10–12/ ≤ 9 баллов) R.E.N.A.L. (10–12/ ≤ 9 points)	0,85	0,3–2,38	0,75
Длительность операции ($\leq 190 / > 190$ мин) Operative time ($\leq 190 / > 190$ min)	0,7	0,28–1,77	0,45
Вариант ишемии (без ишемии и сегментарная ишемия/тепловая ишемия) Ischemia variant (without ischemia and segmental ischemia/thermal ischemia)	0,28	0,08–0,97	0,04
Продолжительность тепловой ишемии ($\leq 25 / > 25$ мин) Warm ischemia time ($\leq 25 / > 25$ min)	0,34	0,14–1,11	0,047

нарушения функции почек перед хирургическим вмешательством, стадия заболевания (размер новообразования), продолжительность хирургического пособия, тип ишемии, а также продолжительность тепловой ишемии > 25 мин ($p < 0,05$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что на частоту развития ОПП в послеоперационном периоде влияют только вариант ишемии почки и продолжительность времени тепловой ишемии > 25 мин (табл. 7).

Частота развития ОПП в зависимости от продолжительности тепловой ишемии представлена на рисунке. Отмечена прямо пропорциональная взаимосвязь: чем продолжительней время ишемии, тем чаще



Частота развития острого почечного повреждения после резекции почки в зависимости от продолжительности тепловой ишемии
The incidence of acute kidney injury after partial nephrectomy, depending on warm ischemia time

развивается ОПП. При длительности ишемии менее 10, 15 и 20 мин частота развития ОПП не превышала 6,9; 8,3 и 13,2 %. К 25 мин этот показатель составлял 20,59 % и до 30 мин выходил «на плато», практически не изменяясь (21,34 %). При продолжительности пережатия кровотока в почке > 35 мин зафиксировано резкое увеличение частоты развития ОПП.

Обсуждение

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что ОПП после РП развивается в 6 раз реже, чем после РНЭ (11,23 % против 65,04 %). По данным литературы, частота ОПП после выполнения органосохраняющей операции по поводу рака почки составляет 5–26,7 % [17, 18]. Е. Suer и соавт. по результатам мультицентрового исследования турецкой ассоциации онкоурологов сообщили о развитии ОПП у 26,7 % пациентов после РП. Авторы отметили зависимость частоты ОПП от размера опухоли: при стадии cT1a – 23,84 %, при cT1b – 31,45 % и при cT2a/2b – 40,0 % [18]. При анализе наших данных частота ОПП после РП составила 9,37; 11,11 и 29,41 % соответственно.

К. Zhu и соавт. в работе отметили статистически значимое влияние продолжительности хирургического пособия на частоту развития ОПП. Так, медиана продолжительности операции в группе пациентов, у которых развилось ОПП, составила 150 мин, в то время как в группе без ОПП – 100 мин [19]. Наши результаты показали статистически значимое влияние на частоту развития ОПП продолжительности операции > 190 мин.

Во многих исследованиях продемонстрировано, что наиболее важным фактором, влияющим на развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде, является не только продолжительность ишемии, но и ее вариант [20–22]. В одной из последних публикаций, посвященных данной проблеме, авторы сообщили об отсутствии отрицательного эффекта на паренхиму почки при времени тепловой ишемии, не превышающей 23 мин [23]. А. Antonelli и соавт. в мультицентровом исследовании CLOCKS изучали изменение функции почек после робот-ассистированных РП с пережатием сосудистой ножки и без него и сообщили об отсутствии функциональных различий при продолжительности тепловой ишемии до 15 мин [24]. Результаты нашего исследования показали, что при прекращении кровотока в почке продолжительностью ≤ 25 мин ОПП развивается у каждого 10-го пациента (10,69 %), в то время как при превышении этого показателя — практически в 3 раза чаще (у каждого 3-го (29,73 %)). Е. Suer и соавт. сообщили, что частота ОПП при использовании техники операции без пережатия почечной артерии (zero-ишемия) составляет 2,2 %, а при использовании ишемии — 24,5 % (при тепловой — 19,7 %, при холодной — 4,7 %) [18]. В нашем исследовании все случаи развития ОПП (11,23 %) выявлены при применении тепловой ишемии (технику

операции с использованием холодной ишемии мы не применяли). При выполнении РП без использования ишемии почки развития ОПП не зафиксировано.

В некоторых исследованиях помимо времени ишемии сообщается о влиянии наличия сахарного диабета у пациента на развитие ОПП и хронической болезни почек в дальнейшем после РП [25, 26]. Так, N.Y. Kim и соавт. обнаружили, что частота ОПП была значительно выше у пациентов с сахарным диабетом, чем без этого сопутствующего заболевания (30,7 % против 14,9 %). В нашем исследовании влияние сахарного диабета и гипертонической болезни на развитие ОПП не подтверждено [25, 26].

Заключение

После РНЭ развитие ОПП фиксировалось в 6 раз чаще, чем после органосохраняющей операции. Установлены следующие предикторы развития ОПП после РП: наличие исходной хронической болезни почек у пациентов, размер новообразования, продолжительность операции >190 мин, вариант используемой ишемии почки, продолжительность тепловой ишемии >25 мин. РП является операцией выбора при хирургическом лечении опухолей почек стадий cT1–cT2a с максимально возможным сохранением их функции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
2. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. Eur Urol 2015;67(5):913–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005
3. Campbell S., Uzzo R.G., Allaf M.E. et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. J Urol 2017;198(3):520–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.100
4. Ракул С.А., Поздняков К.В., Елоев Р.А. Отдаленные онкологические результаты хирургического лечения локализованных опухолей почек. Онкоурология 2021;17(4):27–37. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37
Rakul S.A., Pozdnyakov K.V., Eloev R.A. Long-term oncological results of surgical treatment of localized renal tumors. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(4):27–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-27-37
5. Kim S.P., Campbell S.C., Gill I. et al. Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. Eur Urol 2017;72(1):64–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.038
6. Kim S.P., Thompson R.H., Boorjian S.A. et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2012;188(1):51–7. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.006
7. Соколов Д.В., Полушин Ю.С. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2018;15(1):46–54. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54
Sokolov D.V., Polushin Yu.S. Acute renal injury in the peri-operative period. Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation 2018;15(1):46–54. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-46-54
8. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A. et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. N Engl J Med 2014;371(1):58–66. DOI: 10.1056/NEJMr1214243
9. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8(4):204–12. DOI: 10.1186/cc2872
10. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11(2):31. DOI: 10.1186/cc5713
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789
12. Thomas A.A., Demirjian S., Lane B.R. et al. Acute kidney injury: novel biomarkers and potential utility for patient care in urology. Urology 2011;77(1):5–11. DOI: 10.1016/j.urology.2010.05.004
13. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. Urology 2012;79(2):356–60. DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.031
14. Lane B.R., Russo P., Uzzo R.G. et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals pre-

- dominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function. J Urol 2011;185(2):421–7. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.131
15. Zhang Z., Zhao J., Dong W. et al. Acute kidney injury after partial nephrectomy: role of parenchymal mass reduction and ischemia and impact on subsequent functional recovery. Eur Urol 2016;69(4): 745–52. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.023
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;9(2 Suppl 1):1–266.
17. Bravi C.A., Vertosick E., Benfante N. et al. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy. Eur Urol 2019;76(3):398–403. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.040
18. Suer E., Akpinar C., Izol V. et al. Predicting factors of acute kidney injury after partial nephrectomy and its impact on long-term renal function: a multicentre study of the Turkish Urooncology Association. Int J Clin Pract 2021;75(11). DOI: 10.1111/ijcp.14751
19. Zhu K., Song H., Zhang Z. et al. Acute kidney injury in solitary kidney patients after partial nephrectomy: incidence, risk factors and prediction. Transl Androl Urol 2020;9(3):1232–43. DOI: 10.21037/tau.2020.03.45
20. Volpe A., Blute M.L., Ficarra V. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: a collaborative review of the literature. Eur Urol 2015;68(1):61–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.025
21. Parekh D.J., Weinberg J.M., Ercole B. et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. J Am Soc Nephrol 2013;24(3):506–17. DOI: 10.1681/ASN.2012080786
22. Wahlberg E., Di Muzio P.J., Stoney R.J. et al. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: the influence of clamping time on renal function. J Vasc Surg 2002;36(1):13–8. DOI: 10.1067/j.mva.2002.123679
23. Xiong L., Nguyen J.K., Peng Y. et al. What happens to the preserved renal parenchyma after clamped partial nephrectomy? Eur Urol 2022;81(5):492–500. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.036
24. Antonelli A., Cindolo L., Sandri M. et al. Is off-clamp robot-assisted partial nephrectomy beneficial for renal function? Data from the CLOCK trial. BJU Int 2022;129(2):217–24. DOI: 10.1111/bju.15503
25. Zabell J., Isharwal S., Dong W. et al. Acute kidney injury after partial nephrectomy of solitary kidneys: impact on long-term stability of renal function. J Urol 2018;200(6):1295–301. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.042
26. Kim N.Y., Hong J.H., Koh D.H. et al. Effect of diabetes mellitus on acute kidney injury after minimally invasive partial nephrectomy: a case-matched retrospective analysis. J Clin Med 2019;8(4):468. DOI: 10.3390/jcm8040468

Вклад авторов

К.В. Поздняков: ассистент оператора, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.А. Ракул: оператор, сбор клинических данных, их анализ, разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Р.А. Елоев: ассистент оператора, анализ полученных данных, редактирование текста статьи;

К.А. Лукинов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.V. Pozdnyakov: assistant operator, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.A. Rakul: operator, collection of clinical data, its analysis, developing the research design, article writing;

R.A. Eloev: assistant operator, analysis of the obtained data, article editing;

K.A. Lukinov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Поздняков / K.V. Pozdnyakov: <https://orcid.org/0000-0001-7672-0299>

С.А. Ракул / S.A. Rakul: <https://orcid.org/0000-0003-4898-8612>

Р.А. Елоев / R.A. Eloev: <https://orcid.org/0000-0002-4472-0822>

К.А. Лукинов / K.A. Lukinov: <https://orcid.org/0000-0003-4342-0390>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района». Протокол № 232 от 04.04.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of City Hospital No. 40 of the Kurortny District. Protocol No. 232 dated 04.04.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.07.2022. Принята к публикации: 25.06.2023.

Article submitted: 09.07.2022. Accepted for publication: 25.06.2023.

Рецензия на статью «Острое почечное повреждение и его предикторы при хирургии злокачественных новообразований почки»

Review of the article "Acute kidney injury and its predictors in surgery of malignant kidney tumors"

Повреждение функции при операциях на почке: не все так однозначно

Целью представленного исследования авторы поставили выявление факторов риска развития острого почечного повреждения (ОПП) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, подвергнутых оперативному лечению опухолей почки. При этом в анализ авторы включили результаты и радикальной нефрэктомии, и резекции почки, выполненных лапароскопическим доступом, в том числе робот-ассистированно.

Основываясь на полученных результатах, авторы констатировали первый вывод, простой и понятный: после радикальной нефрэктомии развитие ОПП фиксировалось в 6 раз чаще, чем после органосохраняющей операции. Это вполне согласуется с данными ранее опубликованных исследований [1] и просто с формальной логикой.

Не так все однозначно с выводами в отношении рисков ОПП при резекции почки. Стоит отметить, что они сделаны на основе добротной статистической обработки материала. Однако поставленная цель определяет средства исполнения. Опираясь на клиническое определение ОПП KDIGO [2], авторы построили дизайн исследования на анализе дооперационного и ближайшего послеоперационного уровня креатинина плазмы и расчетной скорости клубочковой фильтрации на основе формулы MDRD. Однако этот способ в большой степени определяется конституциональными и метаболическими особенностями и не может корректно учитывать реальный клиренс креатинина в качестве маркера клубочковой фильтрации. Дело в том, что при наличии более или менее нормальной контралатеральной почки уровень креатинина плазмы почти не отражает степень изменения функции оперируемого органа [3]. Оценить таким способом влияние тепловой ишемии возможно у пациентов при резекции единственной почки. Такие наблюдения представляют особую ценность [4, 5]. Однозначно трактовать полученные авторами результаты в отношении использования при резекции общей, посегментной ишемии и безышемической техники, а также ее «пороговой» продолжительности едва ли представляется возможным.

Для более реальной оценки изменения функции больше подходит проба Реберга–Тареева, основанная на клиренсе эндогенного креатинина, фильтрация цистатина С и элиминация радионуклида при динамической нефросцинтиграфии с ^{99m}Tc -ДТРА (диэтилентриаминопентаацетат, меченный ^{99m}Tc). С использованием этих методов в ранее проведенных исследованиях, в том числе в наших собственных, удалось показать преимущества посегментной и «нулевой» ишемии при лапароскопической резекции в отношении функции пораженной почки [6–8].

Данные разных источников в отношении продолжительности «безопасной» тепловой ишемии существенно разнятся между собой и с результатами представленного исследования, в том числе было показано, что любая длительность ишемии оказывает повреждающее действие на почку [9].

Пожалуй, самым бесспорным фактором развития ОПП как после нефрэктомии, так и после резекции можно считать предсуществующую хроническую болезнь почек. Это было показано во многих опубликованных исследованиях [3, 7, 10] и имеет большое практическое значение при выборе тактики и метода лечения новообразований почки.

Влияние размера опухоли на частоту развития ОПП, вероятнее, можно отнести к интерференции других факторов, таких как тип и продолжительность тепловой ишемии, объем кровопотери и др. Так или иначе, риск ОПП в послеоперационном периоде необходимо учитывать при выборе не только метода вмешательства, но порой и медицинской организации.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор

(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

D.V. Perlin, MD, PhD, Professor

(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Urology Center)

Литература / References

1. Kim F.J., Rha K.H., Hernandez F. et al. Laparoscopic radical *versus* partial nephrectomy: assessment of complications. J Urol 2003;170(2 Pt 1):408–11. DOI: 10.1097/01.ju.0000076017.26789.6a
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2012;120(4):179–84. DOI: 10.1159/000339789
3. Funahashi Y., Hattori R., Yamamoto T. et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. Eur Urol 2009;55(1):209–16. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.07.048
4. Lane B.R., Novick A.C., Babineau D. et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. J Urol 2008;179:847–52. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.050
5. Zabell J., Isharwal S., Dong W. et al. Acute kidney injury after partial nephrectomy of solitary kidneys: impact on long-term stability of renal function. J. Urol 2018;200(6):1295–301. DOI: 10.1016/j.juro.2018.07.042
6. Shao P., Qin C., Yin C. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. Eur Urol 2011;59(5):849–55. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.11.037
7. Ng C.K., Gill I.S., Patil M.B. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. Eur Urol 2012;61(1):67–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.040
8. Перлин Д.В., Александров И.В., Зипунников В.П., Каргин К.А. Лапароскопическая резекция почки с применением локальной ишемии. Урология 2013;(4):69–73.
Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zipunnikov V.P., Kargin K.A. Laparoscopic partial nephrectomy using local ischemia. Urologiia = Urology 2013;(4): 69–73. (In Russ.).
9. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. Eur Urol 2010;58(3):340–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047
10. Flegar L., Groeben C., Koch R. et al. Trends in renal tumor surgery in the United States and Germany between 2006 and 2014: organ preservation rate is improving. Ann Surg Oncol 2020;27(6):1920–8. DOI: 10.1245/s10434-019-08108-x

Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкопад³, С.В. Кострицкий³, М.И. Глузман^{1,2}, Ю.С. Корнева^{4,5,6}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁴СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

⁵кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

Цель исследования – оценить влияние циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) на общую выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) и выделить группу пациентов, являющихся кандидатами для циторедуктивного хирургического лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 403 больных мПКР, получавших лечение в Московской городской онкологической больнице № 62 и Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г. ЦНЭ выполнена 330 (81,9 %) пациентам. Все больные получали системную противоопухолевую терапию: таргетную антиангиогенную терапию – 317 (78,6 %), цитокины – 61 (15,1 %), ингибиторы контрольных точек – 25 (6,2 %). Группы оперированных и неоперированных больных были разбалансированы: ЦНЭ чаще не выполнялась пациентам с множественными метастазами, поражением костей и печени, лабораторными отклонениями (анемией, повышением уровней сывороточной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы) и неблагоприятным прогнозом по классификации IMDC (International mRCC Database Consortium) ($p > 0,05$ для всех).

Результаты. ЦНЭ ассоциирована со значимым увеличением ОВ по сравнению с сохранением первичной опухоли *in situ*: медиана ОВ 36 мес; 95 % доверительный интервал 29,1–37,1 и 11 мес; 95 % доверительный интервал 8,1–21,3 соответственно ($p < 0,0001$). Преимущество в ОВ в группе ЦНЭ сохранялось при светлоклеточном мПКР ($p < 0,0001$), степени злокачественности G₃ ($p < 0,0001$), множественных метастазах ($p < 0,0001$), в группе неблагоприятного прогноза по IMDC ($p < 0,0001$).

Заключение. ЦНЭ у отобранных больных мПКР приводит к значимому увеличению ОВ. Для определения критериев селекции кандидатов для хирургического лечения необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, циторедуктивная нефрэктомия, общая выживаемость, группа прогноза по IMDC, системная терапия

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкопад В.И. и др. Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология 2023;19(3):31–44. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44>

Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice

D.V. Semenov^{1,2}, R.V. Orlova^{1,2}, V.I. Shirokorad³, S.V. Kostritskiy³, M.I. Gluzman^{1,2}, Yu.S. Korneva^{4,5,6}

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁴City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

⁵Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

⁶I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Semenov sema.69@mail.ru

Aim. To evaluate the effect of cytoreductive nephrectomy (CN) on overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and to identify a group of patients who are candidates for cytoreductive surgical treatment.

Materials and methods. We retrospectively analyzed a database of 403 patients with mRCC treated at the Moscow City Oncological Hospital No. 62 and the City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg) between 2006 and 2022. In total, 330 (81.9 %) patients underwent CN. All patients received systemic anti-tumor therapy: targeted anti-angiogenic therapy – 317 (78.6 %), cytokines – 61 (15.1 %), checkpoint inhibitors – 25 (6.2 %). The groups of operated and non-operated patients were unbalanced: CN was more often not performed in patients with multiple metastases, bone and liver lesions, laboratory abnormalities (anemia, increased serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase) and unfavorable prognosis per IMDC (International mRCC Database Consortium) classification ($p > 0.05$ for all).

Results. CN was associated with a significant increase in OS compared with primary tumor preservation *in situ*: median OS was 36 months with 95 % confidence interval 29.1–37.1, and 11 months with 95 % confidence interval 8.1–21.3, respectively ($p < 0.0001$). The benefit for OS in the CN group was also observed in clear-cell mRCC ($p < 0.0001$), grade G₃ ($p < 0.0001$), multiple metastases ($p < 0.0001$) groups, and in the IMDC poor prognosis group ($p < 0.0001$).

Conclusion. CN in selected mRCC patients results in a significant increase in OS. Further research is needed to determine selection criteria for surgical treatment candidates.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, overall survival, IMDC risk group, systemic therapy

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I. et al. Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):31–44. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 2-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей мочеполовой системы [1]. В течение последних 2 десятилетий заболеваемость ПКР увеличивается примерно на 2 % каждый год [2].

В настоящее время радикальная нефрэктомия (резекция почки) — стандарт лечения локализованного ПКР. Ее роль в лечении метастатического ПКР (мПКР) окончательно не определена.

В цитокиновую эру циторедуктивная нефрэктомия (ЦНЭ) являлась важной составляющей лечения больных мПКР, позволявшей увеличить общую выживаемость (ОВ) пациентов этой категории [3–5]. Появление анти-ангиогенной таргетной терапии, улучшившей результаты системного противоопухолевого лечения диссеминированного рака почки, сузило показания к ЦНЭ до мПКР у больных с ограниченным количеством факторов риска по классификации IMDC (International mRCC Database Consortium) [6, 7] и сместила сроки ее выполнения на постиндукционный период [8]. Отсутствие завершенных рандомизированных исследований роли ЦНЭ у пациентов, получающих ингибиторы контрольных точек (ИКТ) противоопухолевого иммунного ответа, не позволяет дать обоснованные рекомендации к показаниям

циторедуктивного хирургического лечения при планировании иммунотерапии.

Цель исследования — анализ влияния ЦНЭ на ОВ больных мПКР, получавших лекарственную противоопухолевую терапию различными группами препаратов в широкой клинической практике, в целях выделения популяции пациентов, которые могут получить клиническую выгоду от удаления первичной опухоли.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 403 пациентов с морфологически подтвержденным ПКР с синхронными метастазами, получавших лечение на базе Московской городской онкологической больницы № 62 и Городского клинического онкологического диспансера (Санкт-Петербург) с 2006 по 2022 г.

Среди 403 пациентов 330 (81,9 %) были подвергнуты ЦНЭ, 73 (18,1 %) больным удаление первичной опухоли не выполнялось. Все пациенты получали системную противоопухолевую терапию. Группы больных с ЦНЭ и без нее были несопоставимы по ряду характеристик, а также по схемам и продолжительности системного лечения. Циторедуктивное вмешательство значимо чаще не выполнялось пациентам с множественными метастазами, поражением костей и печени,

лабораторными отклонениями (анемией, повышением уровней сывороточной щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы) и неблагоприятным прогнозом по классификации IMDC. Больные, подвергнутые ЦНЭ,

реже получали ИКТ по сравнению с пациентами, которым хирургическое вмешательство не проводилось. Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 403$)

Table 1. Patient characteristics ($n = 403$)

Характеристика Characteristic	Циторедуктивная нефрэктомия выполнялась ($n = 330$ (81,9 %)), n (%) Cytoreductive nephrectomy was performed ($n = 330$ (81.9 %)), n (%)	Циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась ($n = 73$ (18,1 %)), n (%) Cytoreductive nephrectomy was not performed ($n = 73$ (18.1 %)), n (%)	p (χ^2)
Пол: Gender:			
мужской male	239 (72,4)	55 (75,3)	0,258
женский female	91 (27,6)	18 (24,7)	0,61
Возраст, лет: Age, years:			
18–44	19 (5,8)	2 (2,7)	—
45–59	148 (44,8)	34 (46,6)	0,344
60–74	143 (43,3)	33 (45,2)	0,45
≥ 75	20 (6,1)	4 (5,5)	—
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	9 (2,7)	2 (2,7)	0,24
1	105 (31,8)	14 (19,2)	0,33
2	125 (37,9)	20 (27,4)	—
3	91 (27,6)	37 (50,7)	—
Гистологический вариант: Histological type:			
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	279 (84,5)	59 (80,8)	0,61
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	51 (15,5)	14 (19,2)	0,43
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	17 (5,2)	3 (4,1)	—
G ₂	103 (31,2)	20 (27,4)	0,49
G ₃	210 (63,6)	50 (68,5)	0,48
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	16 (4,8)	—	—
единичные single	65 (19,7)	8 (10,9)	3,67
множественные multiple	249 (75,5)	65 (89,1)	0,04
Метастазы: Metastases:			
в легких lungs	223 (67,6)	50 (68,5)	0,87
костях bones	135 (40,9)	46 (63)	0,0005
печени liver	45 (13,6)	21 (28,8)	0,001
головном мозге brain	24 (7,3)	6 (8,2)	0,78

Характеристика Characteristic	Циторедуктивная нефрэктомия выполнялась (<i>n</i> = 330 (81,9 %)), <i>n</i> (%) Cytoreductive nephrectomy was performed (<i>n</i> = 330 (81.9 %)), <i>n</i> (%)	Циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась (<i>n</i> = 73 (18,1 %)), <i>n</i> (%) Cytoreductive nephrectomy was not performed (<i>n</i> = 73 (18.1 %)), <i>n</i> (%)	<i>p</i> (χ^2)
Анемия Anemia	121 (36,7)	37 (50,7)	0,002
Повышение уровня щелочной фосфатазы Increased alkaline phosphatase level	117 (35,5)	42 (57,5)	0,0004
Повышение уровня лактатдегидрогеназы Increased lactate dehydrogenase level	87 (26,4)	32 (43,8)	0,003
Тромбоцитоз Thrombocytosis	95 (28,7)	19 (26)	0,63
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	21 (6,4)	2 (2,7)	—
промежуточный intermediate	90 (27,3)	13 (17,8)	3,41
неблагоприятный poor	219 (66,3)	58 (79,5)	0,06
Системная терапия: Systemic therapy:			
ингибиторы тирозинкиназы tyrosine kinase inhibitors	256 (77,5)	61 (83,6)	—
цитокины cytokines	59 (17,9)	2 (2,7)	6,06
ингибиторы контрольных точек checkpoint inhibitors	15 (4,5)	10 (13,7)	0,013

Данные пациентов были консолидированы в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Кокса. Проводили анализ ОВ в группах с ЦНЭ и без нее в зависимости от гистологического варианта опухоли, степени дифференцировки по Фурману, группы прогноза по IMDC, количества и локализации метастазов, лабораторных отклонений, а также сравнительный анализ ОВ пациентов в сопоставимых по характеристикам подгруппах больных, которым удалялась и не удалялась первичная опухоль.

Результаты

Циторедуктивная нефрэктомия была ассоциирована со значимым увеличением ОВ по сравнению с сохранением первичной опухоли *in situ*: медиана ОВ — 36 мес; 95 % доверительный интервал (ДИ) 29,1–37,1 и 11 мес; 95 % ДИ 8,1–21,3; 3-летняя ОВ — $48,2 \pm 1,6$ и $20,5 \pm 1,4$ %; 5-летняя ОВ — $11,3 \pm 1,4$ и $8,2 \pm 1,4$ % соответственно; $p < 0,0001$ (рис. 1). Преимущество в ОВ в группе ЦНЭ сохранялось при светлоклеточном мПМКР (медиана ОВ 36,1 мес; 95 % ДИ 31,6–40,3 и 12,7 мес; 95 % ДИ 9,0–22,7 соответственно; $p < 0,0001$) и степени злокачественности G₃ (медиана ОВ 25,0 мес; 95 % ДИ 18,4–29,2 и 10,6 мес; 95 % ДИ 7,9–12,7 соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 2), у пациентов с множественными метастазами (медиана ОВ 25,0 мес; 95 % ДИ 21,5–29,8 и 10,6 мес; 95 % ДИ 8,1–20,3 соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 3), у больных группы неблагоприятного прогноза

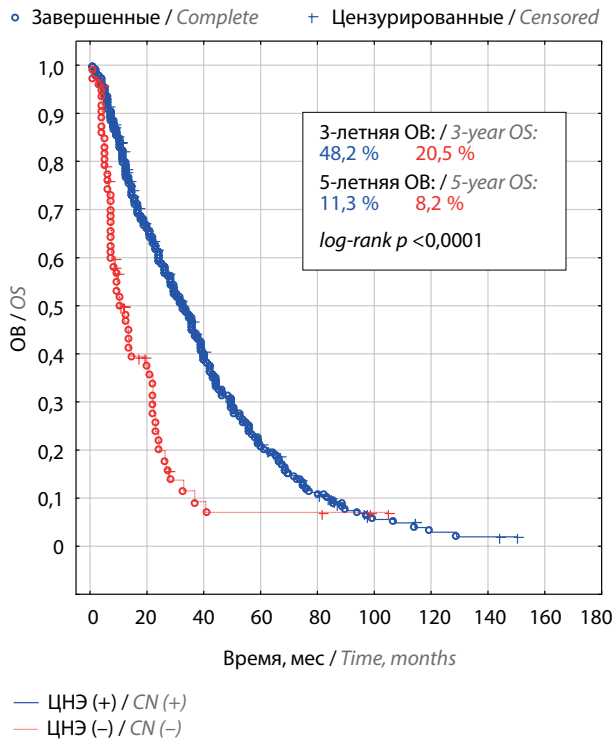


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от выполнения циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) и ее отсутствия
Fig. 1. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma depending on if they underwent cytoreductive nephrectomy (CN) or not

по IMDC (медиана ОВ 23,0 мес; 95 % ДИ 17,3–26,5 и 9,0 мес; 95 % ДИ 7,9–13,9 соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 4, а). В группе промежуточного прогноза по IMDC разница результатов в пользу ЦНЭ не достигла статистической значимости, что может быть связано с малым числом не оперированных пациентов (медиана ОВ 42,9 мес; 95 % ДИ 40,4–51,1 и 22,7 мес; 95 % ДИ 20,3–не достигнута соответственно; $p = 0,43$) (рис. 4, б).

При однофакторном анализе в группе пациентов, которым выполнялась циторедуктивная операция, выявлено, что отрицательное влияние на ОВ оказывали несветлоклеточный вариант ПКР, степень дифференцировки опухоли G_3 , сниженный соматический статус по шкале ECOG, множественные метастазы, поражение печени, лабораторные отклонения (анемия, повышение уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы сыворотки крови), а также группа неблагоприятного прогноза по IMDC (табл. 2, рис. 5–8).

В многофакторном анализе выявлено независимое отрицательное влияние на ОВ соматического статуса ECOG3, степени дифференцировки G_3 , наличия множественных метастазов и анемии, а также промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC (см. табл. 2).

При однофакторном анализе в группе пациентов, которым ЦНЭ не выполнялась, выявлено отрицательное влияние на ОВ степени дифференцировки G_3 , наличия множественных метастазов, метастазов в головном мозге, лабораторных отклонений (анемии, тромбоцитоза), а также неблагоприятного прогноза по IMDC (табл. 3, см. рис. 6–8).

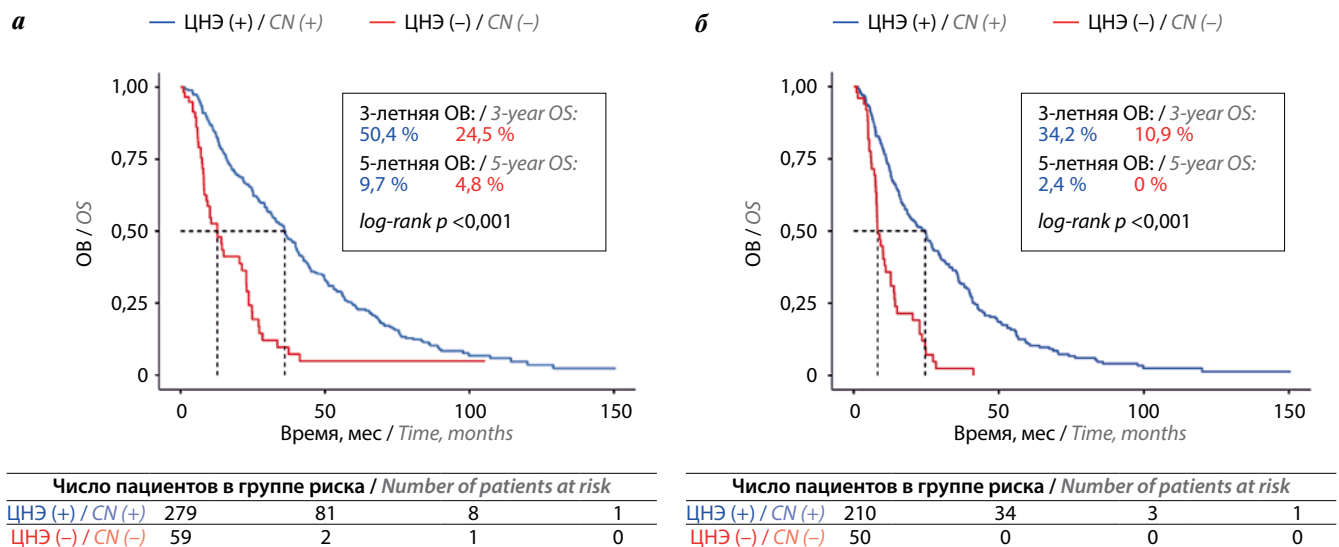
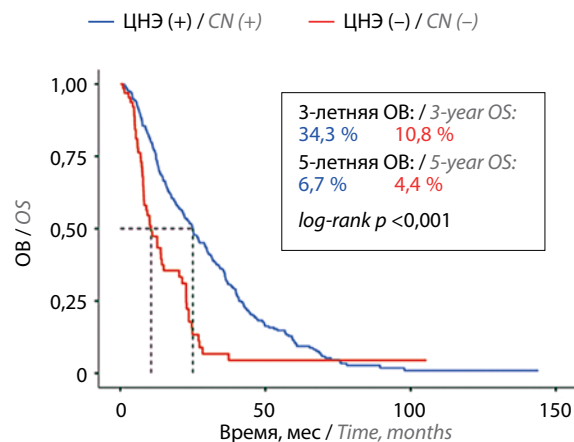


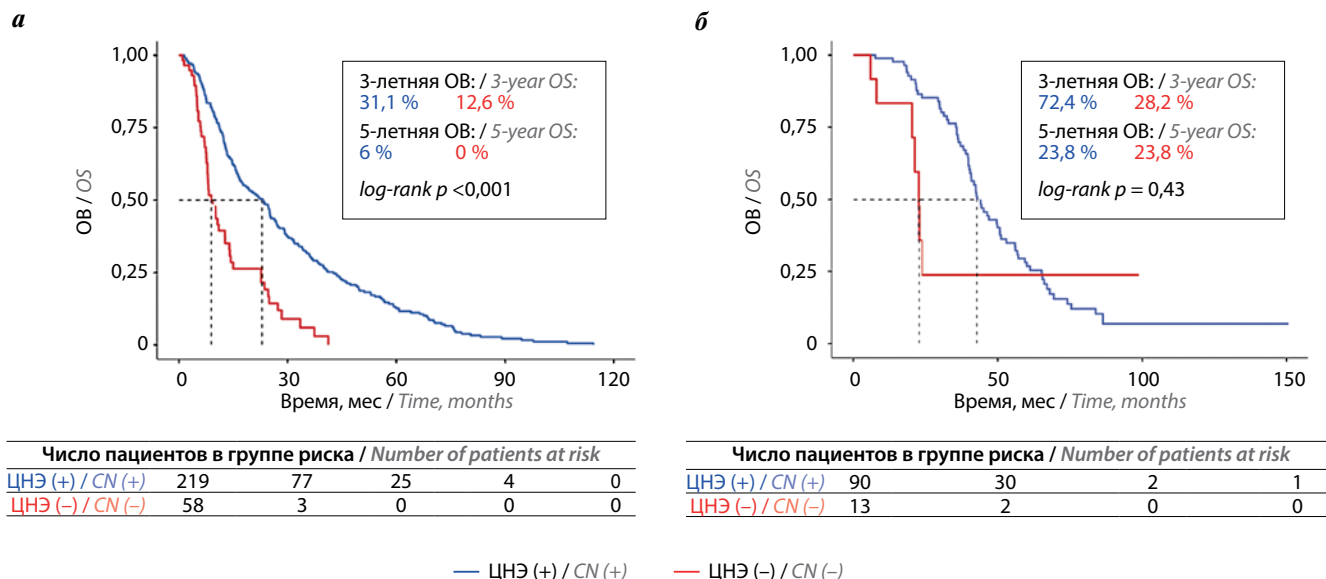
Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)): а — при светлоклеточном раке; б — при низкодифференцированном раке
Fig. 2. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)): а — in case of clear cell carcinoma; б — in case of poorly differentiated cancer



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk				
ЦНЭ (+) / CN (+)	249	33	1	0
ЦНЭ (-) / CN (-)	65	2	1	0

Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)) при множественных метастазах

Fig. 3. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)) in case of multiple metastases



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk				
ЦНЭ (+) / CN (+)	219	77	25	4
ЦНЭ (-) / CN (-)	58	3	0	0

Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk				
ЦНЭ (+) / CN (+)	90	30	2	1
ЦНЭ (-) / CN (-)	13	2	0	0

Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ (+)) и без ее выполнения (ЦНЭ (-)): а – в группе неблагоприятного прогноза по IMDC; б – в группе промежуточного прогноза по IMDC

Fig. 4. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy (CN (+)) and without it (CN (-)): а – in IMDC poor prognosis group; б – in IMDC intermediate prognosis group

Таблица 2. Факторы прогноза общей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком, подвергнутых циторедуктивной нефрэктомии (однофакторный и многофакторный анализы)*

Table 2. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma who underwent cytoreductive nephrectomy (univariate and multivariate tests)*

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0	9 (2,7)	—	—
1	105 (31,8)	1,52 (0,48–4,83; $p = 0,475$)	0,64 (0,18–2,22; $p = 0,477$)
2	125 (37,9)	3,67 (1,16–11,61; $p = 0,027$)	1,50 (0,43–5,28; $p = 0,524$)
3	91 (27,6)	18,83 (5,85–60,62; $p < 0,0001$)	4,70 (1,29–17,13; $p = 0,019$)
Гистологический вариант: Histological type:			
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	279 (84,5)	—	—
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	51 (15,5)	2,00 (1,46–2,73; $p < 0,0001$)	1,21 (0,85–1,71; $p = 0,290$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	17 (5,2)	—	—
G ₂	103 (31,2)	2,84 (1,51–5,36; $p = 0,0001$)	3,24 (1,63–6,44; $p = 0,0001$)
G ₃	210 (63,6)	5,23 (2,83–9,70; $p < 0,0001$)	3,69 (1,90–7,18; $p < 0,0001$)
Количество метастазов: Number of metastases:			
солитарные solitary	16 (4,8)	—	—
единичные single	65 (19,7)	0,98 (0,53–1,81; $p = 0,955$)	1,05 (0,54–2,06; $p = 0,882$)
множественные multiple	249 (75,5)	3,25 (1,84–5,75; $p < 0,0001$)	2,27 (1,17–4,42; $p = 0,016$)
Метастазы в печени: Liver metastases:			
нет present	285 (86,4)	—	—
есть absent	45 (13,6)	1,89 (1,35–2,65; $p < 0,0001$)	1,40 (0,92–2,14; $p = 0,118$)
Гемоглобин: Hemoglobin:			
в норме normal	209 (63,3)	—	—
анемия anemia	121 (36,7)	2,93 (2,30–3,73; $p < 0,0001$)	2,01 (1,50–2,69; $p < 0,0001$)
Уровень щелочной фосфатазы: Alkaline phosphatase level			
в норме normal	213 (64,5)	—	—
повышен increased	117 (35,5)	1,32 (1,03–1,68; $p = 0,027$)	0,77 (0,55–1,09; $p = 0,145$)

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate test	Многофакторный анализ Multivariate test
Уровень лактатдегидрогеназы: Lactate dehydrogenase level:			
в норме normal	243 (73,6)	—	—
повышен increased	87 (26,4)	1,35 (1,04–1,76; $p = 0,023$)	1,14 (0,83–1,57; $p = 0,418$)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный favorable	21 (6,4)	—	—
промежуточный intermediate	90 (27,3)	4,05 (2,05–7,99; $p < 0,0001$)	2,81 (1,32–6,00; $p = 0,008$)
неблагоприятный unfavorable	219 (66,3)	8,59 (4,46–16,56; $p < 0,0001$)	4,03 (1,92–8,44; $p < 0,0001$)

*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

*The table only presents factors with prognostic significance.

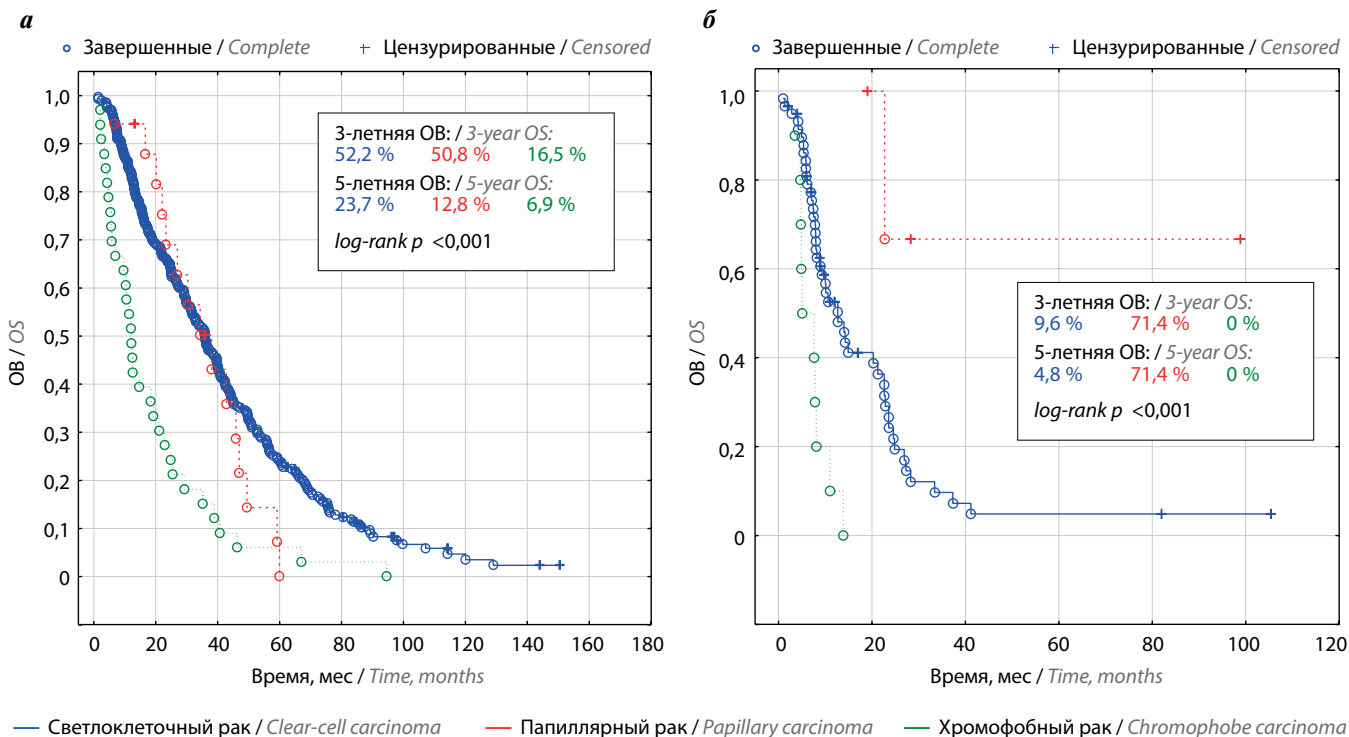


Рис. 5. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ($n = 330$) (а) и без ее выполнения ($n = 73$) (б) в зависимости от гистологического варианта опухоли

Fig. 5. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ($n = 330$) (a) and without it ($n = 73$) (b) depending on tumor histological type

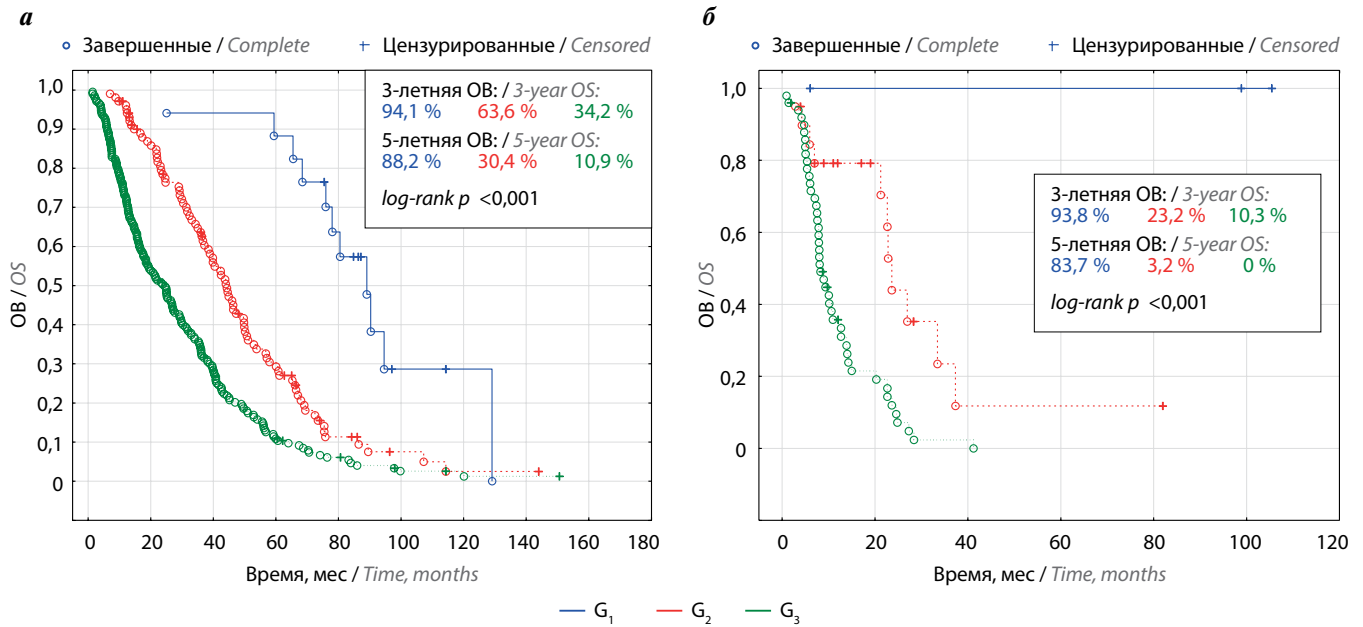


Рис. 6. Общая выживаемость (ОБ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ($n = 330$) (а) и без ее выполнения ($n = 73$) (б) в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Фурману
Fig. 6. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ($n = 330$) (a) and without it ($n = 73$) (b) depending on Fuhrman's differentiation grade

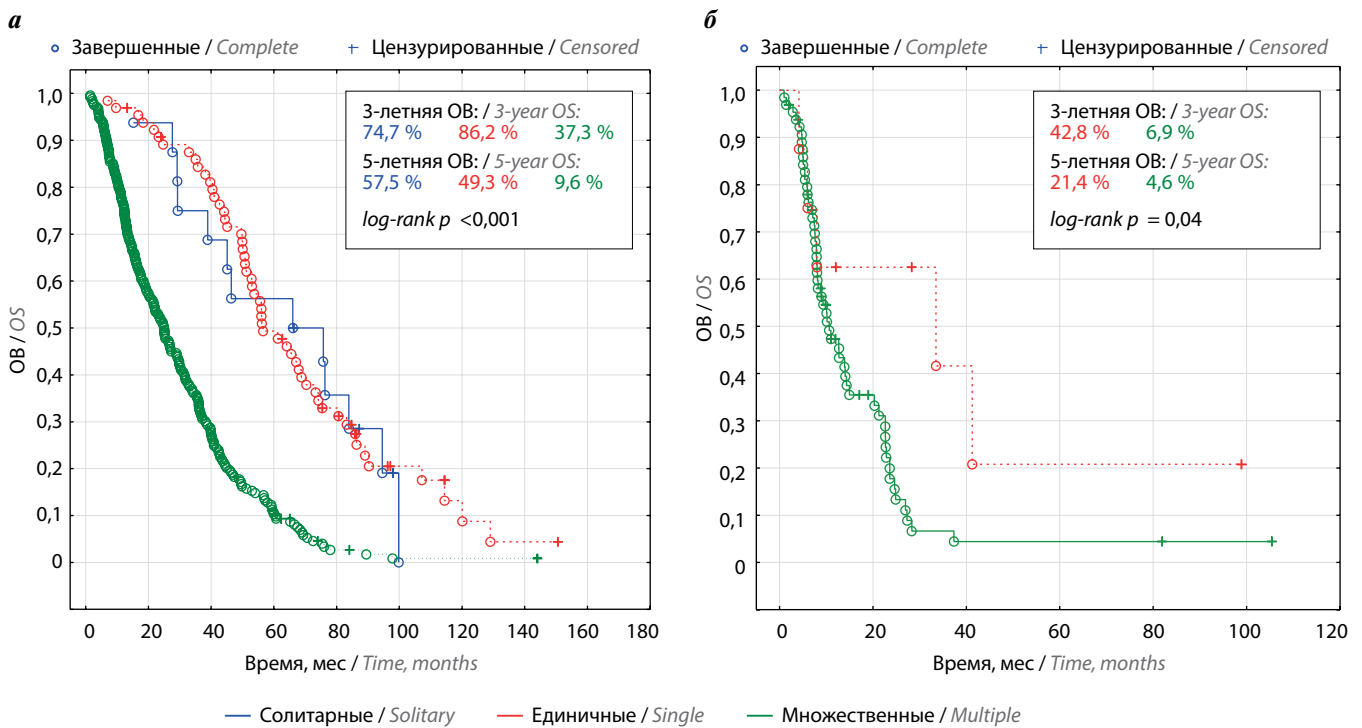


Рис. 7. Общая выживаемость (ОБ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ($n = 330$) (а) и без ее выполнения ($n = 73$) (б) в зависимости от количества метастазов
Fig. 7. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ($n = 330$) (a) and without it ($n = 73$) (b) depending on the number of metastases

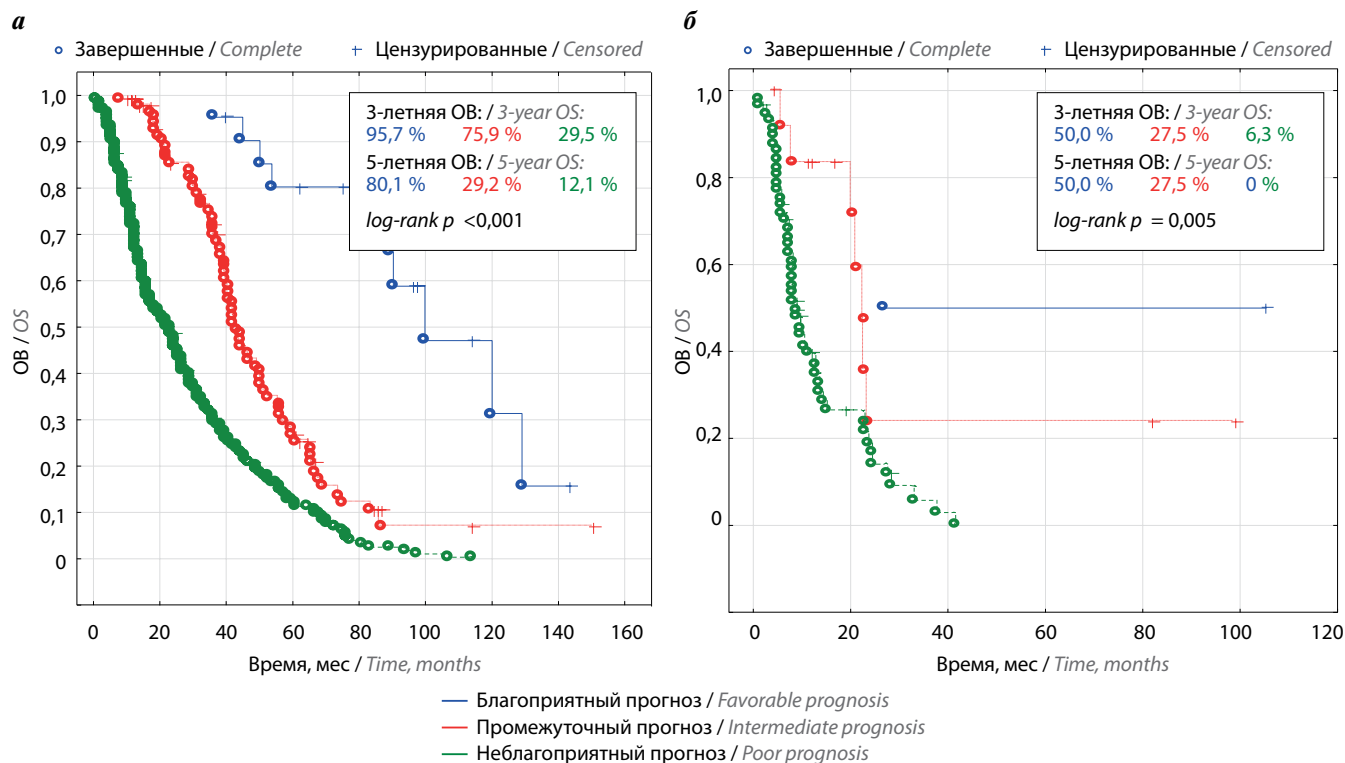


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной нефрэктомии ($n = 330$) (а) и без ее выполнения ($n = 73$) (б) в зависимости от группы прогноза по классификации IMDC

Fig. 8. Overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma after cytoreductive nephrectomy ($n = 330$) (a) and without it ($n = 73$) (b) depending on IMDC prognosis group

Таблица 3. Факторы прогноза общей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком, которым циторедуктивная нефрэктомия не выполнялась (однофакторный и многофакторный анализы)*

Table 3. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma who did not undergo cytoreductive nephrectomy (univariate and multivariate tests)*

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis
Статус по шкале ECOG: ECOG status:			
0–1	16 (21,9)	—	—
2–3	57 (78,1)	6,93 (2,16–22,22; $p = 0,001$)	4,13 (1,22–14,01; $p = 0,023$)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₃	50 (68,5)	—	—
G _{1–2}	23 (31,5)	0,26 (0,13–0,52; $p < 0,0001$)	0,48 (0,22–1,04; $p = 0,062$)
Метастазы в головном мозге: Brain metastases:			
нет absent	68 (93,2)	—	—
есть present	5 (6,8)	4,68 (1,61–13,59; $p = 0,005$)	8,53 (1,84–39,45; $p = 0,006$)

Окончание табл. 3
End of table 3

Фактор Factor	n (%)	Отношение рисков (95 % доверительный интервал) Hazard ratio (95 % confidence interval)	
		Однофакторный анализ Univariate analysis	Многофакторный анализ Multivariate analysis
Гемоглобин: Hemoglobin:			
в норме normal	36 (49,3)	—	—
анемия anemia	37 (50,7)	2,24 (1,31–3,83; $p = 0,003$)	2,74 (0,91–8,28; $p = 0,074$)
Тромбоциты: Platelets:			
в норме normal	39 (53,4)	—	—
тромбоцитоз thrombocytosis	19 (26,0)	2,20 (1,17–4,14; $p = 0,014$)	0,67 (0,24–1,89; $p = 0,446$)
тромбоцитопения thrombocytopenia	15 (20,5)	1,13 (0,57–2,23; $p = 0,730$)	0,58 (0,18–1,89; $p = 0,370$)
Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:			
благоприятный, промежуточный favorable, intermediate	15 (20,5)	—	—
неблагоприятный unfavorable	58 (79,5)	3,08 (1,44–6,61; $p = 0,004$)	1,49 (0,65–3,46; $p = 0,348$)

*В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

*The table only presents factors with prognostic significance.

В многофакторном анализе подтверждено независимое отрицательное влияние на ОВ наличия метастазов в головном мозге и соматического статуса ECOG3 (см. табл. 3).

Обсуждение

В течение последних десятилетий ЦНЭ была стандартом лечения пациентов с мПКР с ограниченным количеством факторов риска, которые не имеют противопоказаний к хирургическому вмешательству [9]. В эпоху цитокинов было выполнено 2 рандомизированных клинических исследования, результаты которых продемонстрировали улучшение показателей ОВ в группе ЦНЭ + интерферон α по сравнению с пациентами, которые получали только интерферон α [3–5]. В дальнейшем при разработке и внедрении таргетных препаратов ЦНЭ также продолжала обеспечивать преимущество в отношении показателей выживаемости в постцитокиновую эру [6, 10, 11].

В последнее время роль выполнения ЦНЭ для улучшения показателей выживаемости пациентов с мПКР подверглась сомнению [7, 12]. В исследованиях SURTIME и CARMENA были продемонстрированы неоднозначные результаты ЦНЭ у больных мПКР [7, 8]. В исследовании

CARMENA пациенты с мПКР, получавшие только таргетную терапию, имели сопоставимые показатели ОВ с теми, кому выполнялась ЦНЭ с последующей таргетной терапией. Результаты исследования SURTIME показали, что отсроченная ЦНЭ обеспечивает преимущество в ОВ по сравнению с немедленной операцией до таргетной терапии сунитинибом. Тем не менее большинство крупных регистровых исследований и их метаанализ продолжают демонстрировать статистически и клинически значимую выгоду ОВ у пациентов с мПКР, подвергнутых ЦНЭ с последующей таргетной терапией [13]. Более того, последние данные показывают, что и у больных, получающих иммунотерапию ИКТ, удаление первичной опухоли может быть ассоциировано с увеличением ОВ по сравнению с только системной противоопухолевой терапией [14]. В настоящее время проводятся 2 клинических исследования, которые помогут определить направление применения ЦНЭ и ИКТ. В исследовании PROBE будут оцениваться результаты ЦНЭ с последующей системной терапией (только ИКТ или ингибиторы тирозинкиназы + ИКТ) по сравнению с системной терапией (только ИКТ или ингибиторы тирозинкиназы + ИКТ) [15]. В исследовании NORDIC-SUN будет оцениваться роль отсро-

ченной ЦНЭ у пациентов, получающих комбинированную схему ИКТ (ниволумаб с ипилимумабом) [16]. Результаты нашего исследования подтвердили, что ЦНЭ у отобранных больных мПМКР, получающих лечение в широкой клинической практике, значительно увеличивает ОВ по сравнению с только лекарственной терапией с 11 до 36 мес ($p < 0,0001$).

Большинство авторов подчеркивают, что необходима тщательная селекция кандидатов для хирургического лечения. В качестве основного критерия отбора предлагается использовать количество факторов риска IMDC. В работе D. Heng и соавт., основанной на крупной ретроспективной серии наблюдений, было показано, что больные с 4 и более факторами риска не получают клинической выгоды от ЦНЭ [6]. Результаты исследования CARMENA сузили показания к ЦНЭ до 2 факторов риска [17]. Однако наши данные противоречат этим результатам: в нашей серии наблюдений наибольшую выгоду ОВ от ЦНЭ получили пациенты группы неблагоприятного прогноза по IMDC (медиана ОВ 23,0 и 9,0 мес соответственно; $p < 0,0001$); в малочисленной группе пациентов с 1–2 факторами риска разница не достигла статистической значимости (медиана ОВ 42,9 и 22,7 мес соответственно; $p = 0,43$). На наш взгляд, наиболее вероятным объяснением этому факту служат причины появления факторов риска у наших пациентов: в широкой клинической практике ЦНЭ часто выполняется не только с циторедуктивной, но и с паллиативной целью, при наличии боли, гематурии, распада первичной опухоли, обуславливающих снижение соматического статуса, развитие анемии и нейтрофилии, являющихся факторами риска IMDC. Наши результаты подтверждаются еще одним анализом ретроспективной серии из 259 наблюдений, вошедших в Michinoku Database. После ретроспективного взвешенного распределения пациентов в группы с ЦНЭ и без нее авторы отметили значимое увеличение ОВ у оперированных больных как в группе промежуточного (отношение рисков (ОР) 0,52; 95 % ДИ 0,29–0,93; $p = 0,03$), так и в группе неблагоприятного прогноза по IMDC (ОР 0,26; 95 % ДИ 0,11–0,59; $p < 0,0001$) [18].

Таким образом, только количество факторов риска не может быть достаточным для принятия решения о проведении ЦНЭ. В многочисленных исследова-

ниях помимо факторов риска IMDC выделен ряд характеристик пациентов, которые отрицательно влияют на ОВ оперированных пациентов, таких как низкий соматический статус, отсутствие индукционной системной терапии, метастазы в костях, печени, головном мозге и др. [17, 19–21]. По нашим данным, преимущество в ОВ при выполнении ЦНЭ получают пациенты со светлоклеточным мПМКР (медиана ОВ 36,1 и 12,7 мес; $p < 0,0001$), степенью злокачественности G_3 (медиана ОВ 25,0 и 10,6 мес; $p < 0,0001$) и множественными метастазами (медиана ОВ 25,0 и 10,6 мес; $p < 0,0001$).

Ожидаемыми результатами нашего исследования было также выделение независимых факторов риска снижения ОВ неоперированных больных мПМКР, получающих системную противоопухолевую терапию, таких как низкий соматический статус и метастазы в головном мозге, что подтверждается данными многочисленных исследований [20–24].

Несомненно, наша работа имеет ряд ограничений, которые не позволяют однозначно трактовать полученные данные. Прежде всего это ретроспективный характер исследования, разбалансированные характеристики пациентов в группах, обусловившие худший прогноз больных, которым не выполнялась ЦНЭ, отсутствие субанализа данных в зависимости от вида системной терапии.

Заключение

В нашей работе, базирующейся на анализе данных 403 больных мПМКР, получавших системную лекарственную терапию, в большинстве случаев основанную на таргетных антиангиогенных препаратах, ЦНЭ обеспечивала статистически и клинически значимое преимущество в ОВ по сравнению с отсутствием удаления первичной опухоли. Несмотря на большое количество недостатков ретроспективного исследования, наши результаты указывают, что в широкой клинической практике ЦНЭ приносит клиническую пользу отобранным пациентам со светлоклеточными мПМКР, низкодифференцированными опухолями по Фурману, относящимся к группе неблагоприятного прогноза, с множественными метастазами. Полученные нами результаты требуют подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
- Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655–9. DOI: 10.1056/NEJMoa003013
- Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966–70. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7
- Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytorreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3):1071–6. DOI: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae
- Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I. et al. Cytorreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
- Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
- Bex A., Mulders P., Jewett M. et al. Comparison of immediate vs deferred cytorreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164–70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543
- Motzer R.J., Jonasch E., Michaelson M.D. et al. NCCN Guidelines Insights: kidney cancer, version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(11):1278–85. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0054
- Xiao W.J., Zhu Y., Dai B. et al. Assessment of survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma after radical cytorreductive nephrectomy versus no surgery: a SEER analysis. *Int Braz J Urol* 2015;41(2):288–95. DOI: 10.1590/s1677-5538.IBJU.2015.02.15
- Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytorreductive nephrectomy: a National Cancer Data Base study. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3267–75. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7931
- Arora S., Sood A., Dalela D. et al. Cytorreductive nephrectomy: assessing the generalizability of the CARMENA trial to real-world national cancer data base cases. *Eur Urol* 2019;75(2):352–3. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.054
- Bhindi B., Abel E.J., Albiges L. et al. Systematic review of the role of cytorreductive nephrectomy in the targeted therapy era and beyond: an individualized approach to metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):111–28. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.016
- Singla N., Hutchinson R.C., Ghandour R.A. et al. Improved survival after cytorreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: an analysis of the National Cancer Database. *Urol Oncol* 2020;38(6):604.e9–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.02.029
- I.N. Group SO. Comparing the outcome of immunotherapy-based drug combination therapy with or without surgery to remove the kidney in metastatic kidney cancer, the PROBE trial (PROBE).
- Deferred cytorreductive nephrectomy in synchronous metastatic renal cell carcinoma: The NORDIC-SUN-Trial (NORDIC-SUN). Sponsor: Donskov F, Aarhus University Hospital. DOI: 10.31525/ct1-nct03977571
- Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy for patients with metastatic renal cell carcinoma: is there still a role for cytorreductive nephrectomy? *Eur Urol* 2021;80(4):417–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.009
- Kato R., Naito S., Numakura K. et al. Significance of upfront cytorreductive nephrectomy stratified by IMDC risk for metastatic renal cell carcinoma in targeted therapy era – a multi-institutional retrospective study. *Int J Clin Oncol* 2022;27(3):563–73. DOI: 10.1007/s10147-021-02091-8
- Esagian S.M., Ziogas I.A., Kosmidis D. et al. Long-term survival outcomes of cytorreductive nephrectomy combined with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):695. DOI: 10.3390/cancers13040695
- Bhindi B., Graham J., Wells J.C. et al. Deferred cytorreductive nephrectomy in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2020;78(4):615–23. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.038
- De Bruijn R., Wimalasingham A., Szabados B. et al. Deferred cytorreductive nephrectomy following presurgical vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy in patients with primary metastatic clear cell renal cell carcinoma: a pooled analysis of prospective trial data. *Eur Urol Oncol* 2020;3(2):168–73. DOI: 10.1016/j.euo.2019.12.004
- Bakouny Z., El Zarif T., Dudani S. et al. Upfront cytorreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors or targeted therapy: an observational study from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2022;83(2):145–51. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.10.004
- Westerman M.E., Shapiro D.D., Tannir N.M. et al. Survival following cytorreductive nephrectomy: a comparison of existing prognostic models. *BJU Int* 2020;126(6):745–53. DOI: 10.1111/bju.15160
- Mori K., Quhal F., Yanagisawa T. et al. The effect of immune checkpoint inhibitor combination therapies in metastatic renal cell carcinoma patients with and without previous cytorreductive nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022;108:10872. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108720

Вклад авторов

Д.В. Семенов: сбор материала, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Р.В. Орлова, М.И. Глузман: анализ полученных данных, редактирование текста статьи;
В.И. Широкопад: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, редактирование текста статьи;
С.В. Кострицкий: сбор материала, анализ полученных данных;
Ю.С. Корнева: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

D.V. Semenov: material collection, analysis of the obtained data, article writing;
R.V. Orlova, M.I. Gluzman: analysis of the obtained data, article editing;
V.I. Shirokorad: developing the research design, obtaining data for analysis, article editing;
S.V. Kostritskiy: material collection, analysis of the obtained data;
Yu.S. Korneva: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>
Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>
В.И. Широкопад / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>
С.В. Кострицкий / S.V. Kostritskiy: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>
М.И. Глузман / M.I. Gluzman: <https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>
Ю.С. Корнева / Yu.S. Korneva: <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» и СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department and City Clinical Oncological Dispensary.

Радикальная простатэктомия в России: особенности периоперационного ведения и нюансы технического исполнения

Н.К. Гаджиев¹, В.А. Рыбальченко¹, И.Б. Джалилов¹, Д.Д. Шкарупа¹, А.Г. Шкарупа¹, И.В. Семенякин², С.Б. Петров³

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154;

²АО «Группа компаний «Медси»; Россия, 123056 Москва, пер. Грузинский, 3А;

³Научно-исследовательский центр урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Нариман Казиханович Гаджиев nariman.gadjiev@gmail.com

Несмотря на продолжающееся совершенствование техники радикальной простатэктомии, все еще есть ряд вопросов по стандартизации этапов периоперационного ведения пациентов и самого оперативного вмешательства. Мы провели анонимный онлайн-опрос 45 онкоурологов из 15 регионов России, активно занимающихся хирургическим лечением больных раком предстательной железы.

По результатам анализа полученных данных выявлена значительная вариативность подходов, связанная в большей степени с техническими возможностями клиник и отсутствием в некоторых вопросах достаточной доказательной базы. Детальное изучение каждого этапа хирургического лечения, проведение клинических исследований с привлечением профессиональных ассоциаций будут способствовать унификации стандартного периоперационного ведения пациентов и техники радикальной простатэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, нервосбережение, лимфодиссекция, уретровезикальный анастомоз, уретральный катетер

Для цитирования: Гаджиев Н.К., Рыбальченко В.А., Джалилов И.Б. и др. Радикальная простатэктомия в России: особенности периоперационного ведения и нюансы технического исполнения. Онкоурология 2023;19(3):45–59. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-45-59>

Radical prostatectomy in the Russian Federation: features of perioperative management and nuances of technical execution

N.K. Gadzhiev¹, V.A. Rybalchenko¹, I.B. Dzhaliyov¹, D.D. Shkarupa¹, A.G. Shkarupa¹, I.V. Semeniakin², S.B. Petrov³

¹N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint Petersburg 190103, Russia;

²Medsi group; 3A Gruzinskiy Pereulok, Moscow 123056, Russia;

³Scientific Research Center of Urology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Nariman Kazikhonovich Gadzhiev nariman.gadjiev@gmail.com

Despite constant improvements in radical prostatectomy technique, some questions on standardization of both perioperative management stages and surgical intervention itself remain.

We conducted an anonymous online survey of 45 oncological urologists from 15 regions of the Russian Federation who are actively involved in the surgical treatment of patients with prostate cancer.

According to the results of the survey, there is huge variability associated, to a great extent, with equipment availability in clinics and the lack of sufficient evidence-based information in some matters of perioperative management.

A detailed study of each step of surgical treatment, clinical trials, and involvement of professional societies will contribute to the standardization of perioperative management of patients and radical prostatectomy technique.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, nerve-sparing, lymph node dissection, urethrovesical anastomosis, urethral catheter

For citation: Gadzhiev N.K., Rybalchenko V.A., Dzhilov I.B. et al. Radical prostatectomy in the Russian Federation: features of perioperative management and nuances of technical execution. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3): 45–59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-45-59>

Введение

В структуре онкологической заболеваемости и смертности, стандартизированной по полу и возрасту, рак предстательной железы занимает 2-е место в мире [1]. В России распространенность рака предстательной железы в 2021 г. составила 187,3 случая на 100 тыс. населения, при этом на долю пациентов с локализованными формами пришлось более 77 % [2].

Несмотря на то что радикальная простатэктомия (РПЭ) впервые была выполнена почти 120 лет назад, до настоящего времени она остается одним из наиболее эффективных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы [3]. Авторство РПЭ принадлежит Хью Хэмптону Янгу, который 7 апреля 1904 г. вместе с Вильямом Холстедом впервые выполнил удаление предстательной железы через промежность [4–6]. Долгое время промежностный доступ был основным, пока в 1945 г. Теренсом Миллином не был предложен позадилобный доступ [7].

В связи с большим объемом кровопотери, инфекционными осложнениями, формированием свищей и высокой летальностью (достигающей 10 %) непрерывно продолжался поиск новых способов улучшения результатов РПЭ.

Значимые изменения в технику выполнения РПЭ внесли труды W.G. Reiner, P.C. Walsh. Авторы подробно описали анатомию глубокого дорсального венозного комплекса (ДВК) и сплетения Санторини, а также предложили лигирование ДВК для снижения интраоперационной кровопотери [8–10].

В 1982 г. были заложены основы нервосберегающей РПЭ. Были определены причины возникновения эректильной дисфункции, подробно изучена анатомия тазового сплетения и иннервирующих кавернозные тела ветвей, описан путь прохождения кавернозных нервов между прямой кишкой и предстательной железой, а также их проникновения в кавернозные тела через диафрагму таза вблизи уретры [11].

Дальнейшее развитие хирургии предстательной железы напрямую было связано с совершенствованием технологий. В 1991 г. W.W. Schuessler и соавт. впервые была выполнена лапароскопическая РПЭ. Однако операция не получила широкого распространения ввиду ее технической сложности и длительности, превышающей 9 ч. Несмотря на это, во многих экспертных центрах шло активное освоение и совершенство-

вание техники лапароскопического выполнения операции [12].

В 2000 г. B. Guillonnet и G. Vallancien описали технику трансперитонеальной антеградной лапароскопической РПЭ, в последующем названной техникой Montsouris. Длительность операции уже составила около 3 ч, средний объем кровопотери — около 250 мл, не было ни одной конверсии доступа, а благодаря прецизионной диссекции тканей и наложению швов везикоуретрального анастомоза появилась возможность выписки пациентов на 3-и сутки без уретрального катетера [13]. В 2001 г. J. Rassweiler и соавт. описали технику ретроградной лапароскопической РПЭ, именуемой техникой Helibronn [14]. В 2001 г. R. Bollens и соавт. подробно описали технику экстраперитонеальной РПЭ, известной как Брюссельская техника [15]. В 2004 г. M. Menon и соавт. сообщили о первой роботической РПЭ, названной Vattikuti Institute prostatectomy, или скромно VIP [16].

В дальнейшем техника РПЭ обогащалась различными приемами: возможностью сохранения ретциевого пространства, выполнением задней (F. Rocco и соавт.) и передней (V. Patel и соавт.) суспензий уретроцистонеоанастомоза, вариантами сохранения сосудисто-нервных пучков («вуаль Афродиты») [17–19]. Отечественные авторы также внесли большой вклад в улучшение функциональных результатов РПЭ, снижение количества послеоперационных осложнений и реабилитацию пациентов после операции [20–26].

Однако, рассуждая о роли РПЭ, A.J. Costello пришел к выводу, что за последние 10 лет нет явного прогресса в улучшении качества жизни после РПЭ. В ряде публикаций, в основном из отдельных центров, были описаны преимущества некоторых технических приемов, однако применение новых техник подчас не демонстрирует заявленного улучшения функциональных результатов [27].

Мы надеемся, что данные различных клиник об особенностях периоперационного ведения пациентов и технике выполнения этапов РПЭ будут интересны как оперирующим онкоурологам, так и профессиональным ассоциациям, регламентирующим лечение пациентов с раком предстательной железы.

Материалы и методы

С учетом отсутствия стандартных рекомендаций по техническим аспектам проведения РПЭ для изучения индивидуальных предпочтений специалистов

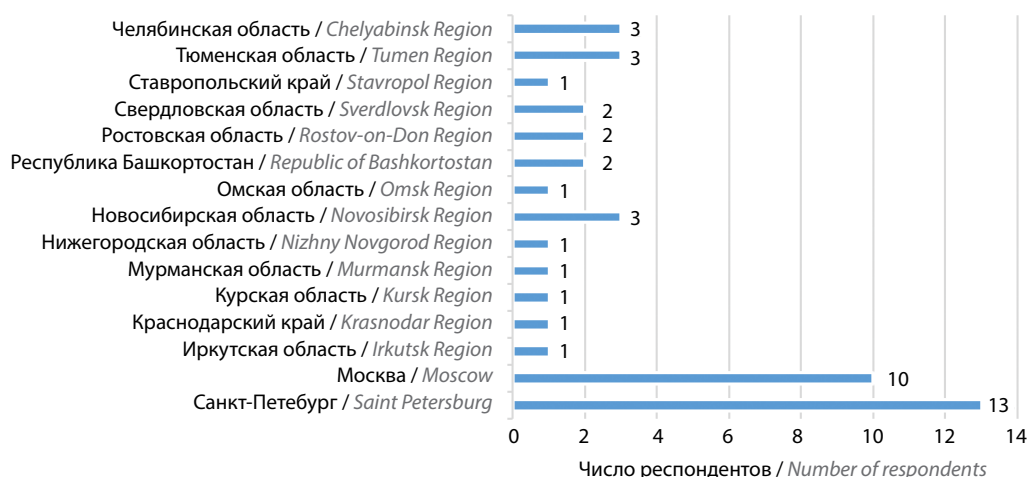


Рис. 1. Распределение респондентов по регионам проживания и работы
Fig. 1. Distribution of respondents by regions of residence and work

в вопросах подготовки к операции, интраоперационных приемов и тактики ведения послеоперационного периода проведен опрос 45 онкологов из 15 субъектов России, активно занимающихся хирургическим лечением злокачественных новообразований предстательной железы в условиях онкологических и урологических стационаров (рис. 1).

Разработано 47 вопросов, касающихся подготовки к оперативному вмешательству ($n = 8$), техники хирургического лечения ($n = 23$) и послеоперационного ведения пациентов ($n = 16$).

Сбор информации проводили с помощью анонимного онлайн-опроса специалистов. Информирование об опросе осуществляли с помощью интернет-рассылки через специализированные сообщества социальных сетей и личного приглашения специалистов для участия в исследовании.

Среднее количество РПЭ в год, выполненных лично каждым из респондентов, не превышает 250 операций (рис. 2). Количество РПЭ в год, выполненных в отделениях, где работает респондент, составляет от 15 до 400 операций (рис. 3).

Результаты

Подготовка к операции

Абсолютное большинство онкологов считают наиболее приемлемым срок от момента биопсии до операции 4–6 нед (рис. 4). Некоторые опрошенные отметили, что в случае проведения трансперинеальной биопсии или наличия высокого онкологического риска срок от биопсии до операции может быть уменьшен, а при планировании нервосберегающей простатэктомии — увеличен. При этом пребывания в стационаре



Рис. 2. Среднее количество простатэктомий, выполняемых в год респондентом лично
Fig. 2. Mean number of prostatectomies performed by a respondent himself per year



Рис. 3. Среднее количество простатэктомий, выполняемых в год в отделении респондента
Fig. 3. Mean number of prostatectomies performed in the department of a respondent per year

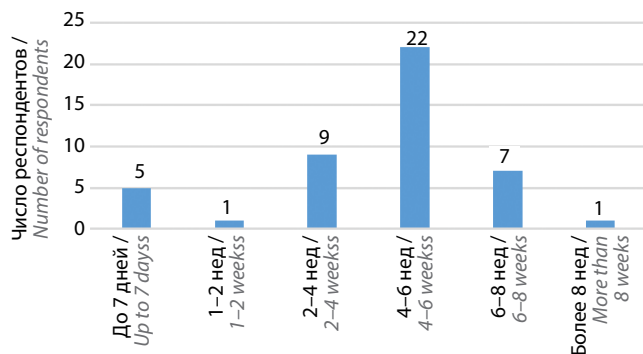


Рис. 4. Предпочтительный срок от момента биопсии до операции
Fig. 4. Preferred time period from biopsy to surgery

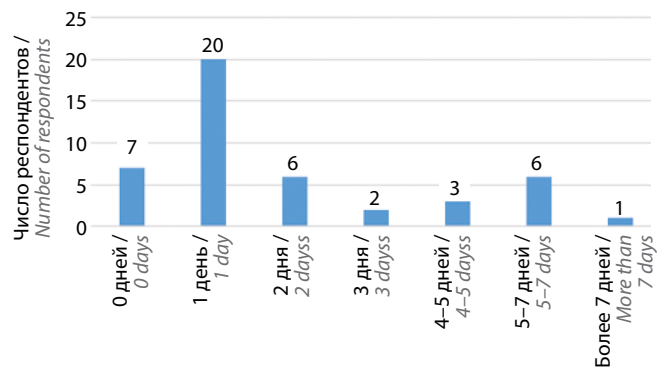


Рис. 5. Средняя продолжительность пребывания пациента в стационаре до операции
Fig. 5. Mean time period of a patient's stay in the hospital before surgery

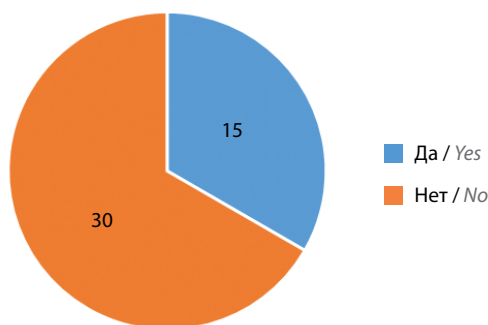


Рис. 6. Дополнительное информирование пациента (кроме подписания информированных добровольных согласий)
Fig. 6. Presentation of additional information to the patient (apart from signing of the informed voluntary consent form)

до операции в течение 1 койко-дня достаточно для адекватной подготовки пациента к РПЭ (рис. 5).

Помимо подписания информированных добровольных согласий на хирургическое лечение отмечена важность проведения дополнительного информирования перед операцией об особенностях предстоящего вмешательства, течения послеоперационного периода,

потенциальных интра- и послеоперационных осложнений для повышения психоэмоциональной устойчивости и комплаентности пациента к лечению (рис. 6).

Дополнительной физической адаптации на амбулаторном этапе чаще всего не проводится. Лишь четверть врачей до операции рекомендуют упражнения для укрепления мышц промежности (Кегеля), прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, соблюдение диеты, отказ от курения и алкоголя (рис. 7).

Однократного введения антибактериального препарата перед операцией в большинстве случаев достаточно для предотвращения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, несмотря на длительное дренирование послеоперационной раны и катетеризацию мочевого пузыря. Однако некоторые специалисты рутинно не назначают никаких антибактериальных препаратов (рис. 8).

Профилактика венозной тромбоземболии проводится всеми респондентами. Она включает антикоагулянтный препарат, компрессионный трикотаж и раннюю активизацию — отдельно или в комбинации друг с другом (рис. 9).



Рис. 7. Физическая адаптация пациента к операции
Fig. 7. Physical adaptation of the patient to surgery

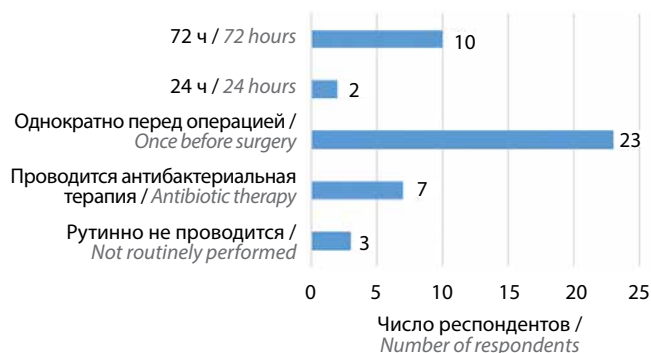


Рис. 8. Антибиотикопрофилактика
Fig. 8. Antibiotic prophylaxis

По вопросу подготовки кишечника к вмешательству мнения специалистов разошлись: половина против рутинной очистки кишечника, другая половина категорически за выполнение очистительной клизмы или назначение осмотических слабительных (рис. 10). От премедикации накануне операции воздерживаются абсолютное большинство опрошенных специалистов (рис. 11).



Рис. 10. Подготовка кишечника
Fig. 10. Bowel preparation

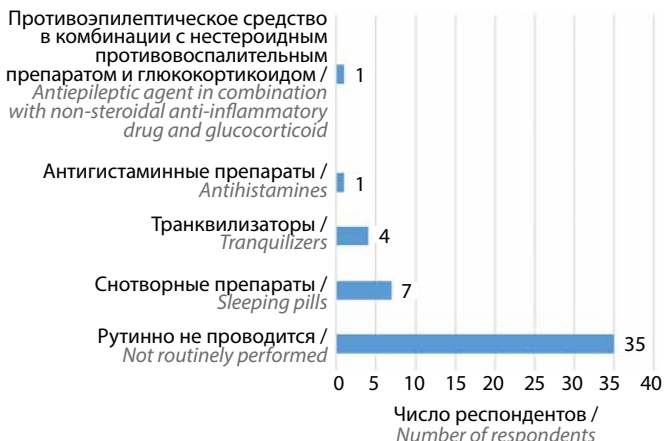


Рис. 11. Премедикация накануне операции
Fig. 11. Premedication before surgery

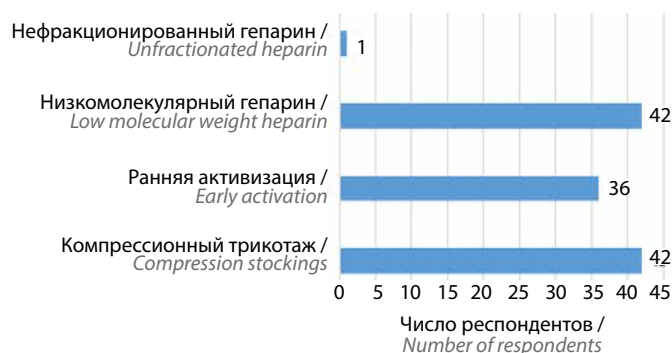


Рис. 9. Профилактика венозных тромбозов
Fig. 9. Prevention of venous thromboembolic complications

Операция

Наиболее часто используемым способом анестезии во время РПЭ является эндотрахеальный наркоз, при этом в ситуации с проведением лимфаденэктомии он может быть дополнен эпидуральной анестезией (рис. 12).

Малоинвазивные технологии, в том числе роботическая хирургия, в настоящее время являются приоритетными вариантами оперативного доступа при выполнении РПЭ. Трансперитонеальный и внебрюшинный подходы могут использоваться с одинаковой частотой (рис. 13). Большинство опрошенных предпочитают работать через 5 портов во время лапароскопии (рис. 14), при использовании роботических технологий все специалисты устанавливают по 6 троакаров.

В среднем на каждую внебрюшинную операцию специалисты затрачивают от 1,5 до 2,5 ч (рис. 15), а на трансперитонеальную — от 2 до 3 ч с учетом этапа лимфодиссекции, которая увеличивает продолжительность операции на 40–60 мин (рис. 16).

При наличии показаний тазовую лимфаденэктомию 56 % респондентов выполняют в стандартном объеме, 42 % — проводят расширенную лимфодиссекцию, 2 % —

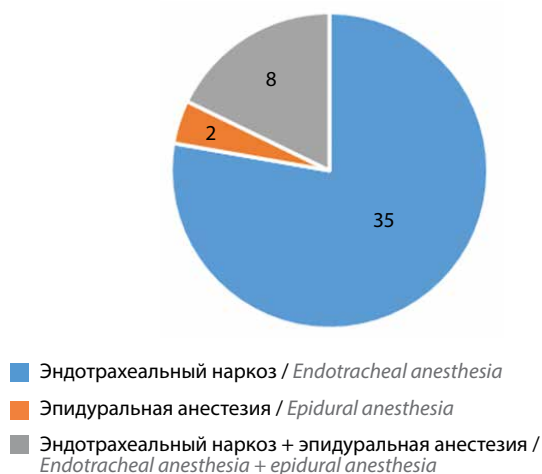


Рис. 12. Анестезия
Fig. 12. Anesthesia

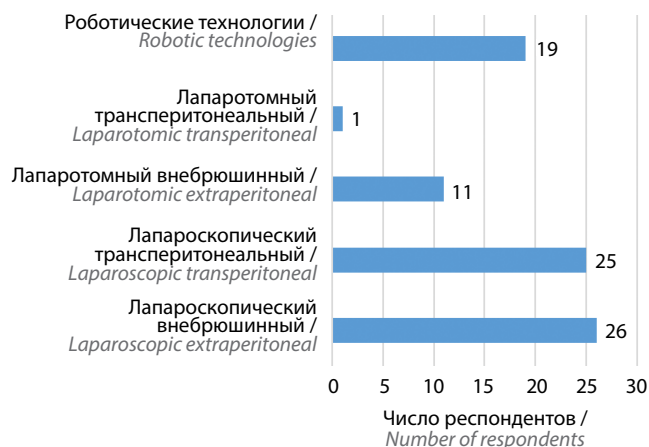


Рис. 13. Оперативный доступ
Fig. 13. Surgical access



Рис. 14. Количество троакаров, включая оптический
Fig. 14. Number of trocars, including optical

никогда не удаляют лимфатические узлы (рис. 17). Интерфасциальная и интрафасциальная техники сохранения сосудисто-нервного пучка используются в клинической практике с одинаковой частотой (рис. 18).

Ультразвуковой скальпель HARMONIC, моно- и биполярную энергию ERBE или Force Triad отдельно или в комбинации регулярно применяют в своей

практике больше половины опрошенных специалистов, нередко при работе также используются LigaSure и Thunderbeat (рис. 19).

При работе с ДВК половина опрошенных предпочитают его прошивание или лигирование, значительная часть используют энергию, а некоторые не обрабатывают ДВК вовсе (рис. 20).



Рис. 15. Средняя продолжительность внебрюшинной операции
Fig. 15. Mean duration of extraperitoneal surgery



Рис. 16. Средняя продолжительность трансперитонеальной операции
Fig. 16. Mean duration of transperitoneal surgery

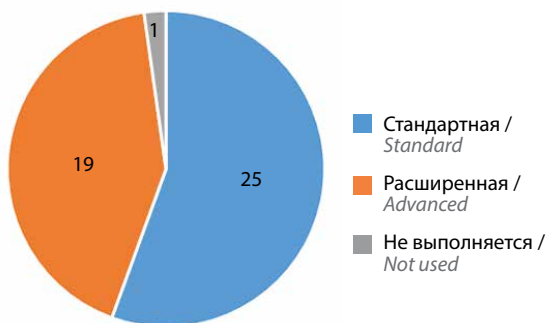


Рис. 17. Тазовая лимфаденэктомия
Fig. 17. Pelvic lymphadenectomy

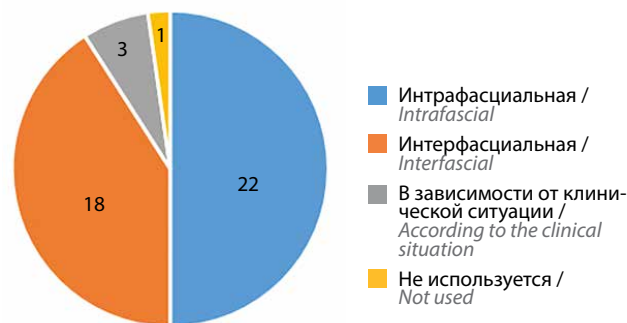


Рис. 18. Используемая техника сохранения сосудисто-нервного пучка
Fig. 18. Technique for neurovascular bundle preservation

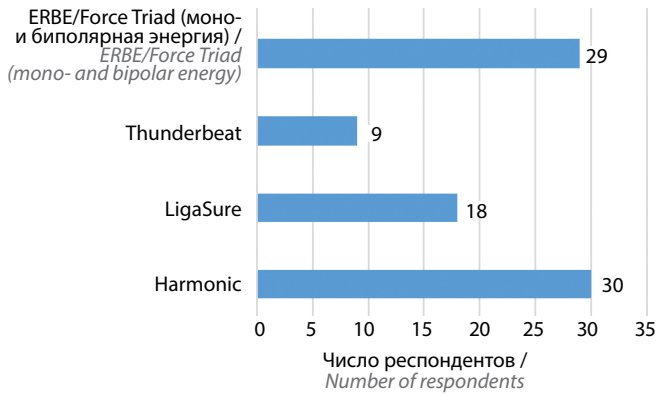


Рис. 19. Виды используемой энергии и инструментов
Fig. 19. Types of used energy and tools



Рис. 20. Обработка дорсального венозного комплекса
Fig. 20. Processing the dorsal venous complex

Подавляющее большинство онкоурологов стремятся к сохранению шейки мочевого пузыря (рис. 21), но при необходимости выполняют пластику в виде

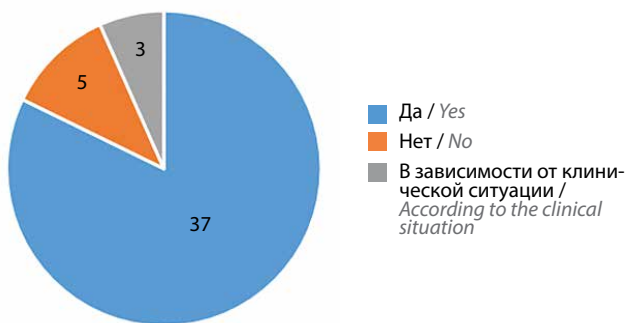


Рис. 21. Применение техники сохранения шейки мочевого пузыря
Fig. 21. Use of the bladder neck preservation technique

ушивания дефекта шейки в продольном направлении непрерывным швом (рис. 22).

Для формирования уретровезикального анастомоза чаще всего используется непрерывный шов с самофиксирующимся шовным материалом (рис. 23), преимущественно нитью Covidien V-Loc (рис. 24). Для стабилизации уретры в приблизительно равных пропорциях используются методики по V. Patel и F. Rocco, однако некоторые респонденты предпочитают их комбинацию, применяют свои авторские методики или вообще не используют никаких дополнительных вариантов стабилизации (рис. 25).

После формирования уретровезикального анастомоза пробу на герметичность шва проводят почти все специалисты — по уретральному катетеру вводят от 50 до 250 мл жидкости, однако большинство операторов вводят 100–150 мл (рис. 26). Перитонизацию и отграничение анастомоза осуществляют лишь 9 % респондентов. Проба на герметичность прямой кишки (bubble-тест) рутинно не выполняется или выполняется

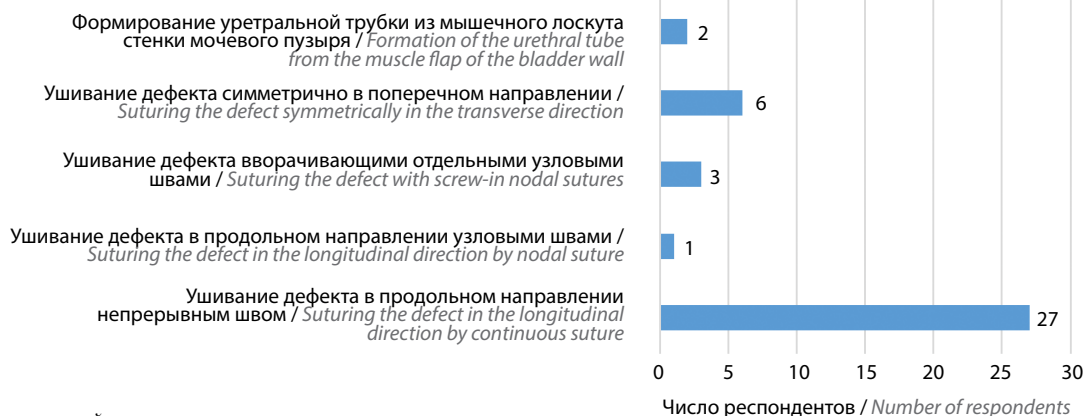


Рис. 22. Пластика шейки мочевого пузыря
Fig. 22. Bladder neck reconstruction

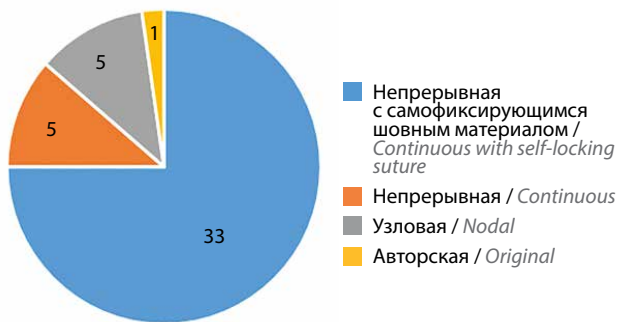


Рис. 23. Техника формирования уретровезикального анастомоза
Fig. 23. Technique of urethrovessical anastomosis formation



Рис. 24. Используемый для анастомоза шовный материал
Fig. 24. Suture material used for anastomosis

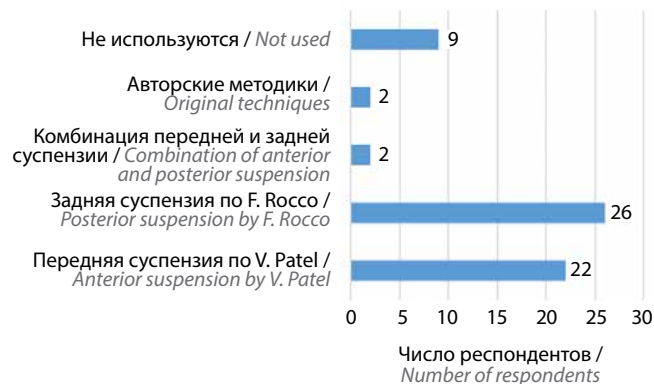


Рис. 25. Техника укрепления анастомоза и стабилизации уретры
Fig. 25. Technique for anastomotic strengthening and urethral stabilization

только при подозрении на перфорацию, при этом воздух можно нагнетать по заранее перед операцией установленному в прямую кишку катетеру Фолея (рис. 27).

Установкой 1 дренажа к зоне уретроцистоанастомоза, выведенного через троакарный доступ в подвздошной области, заканчивают операцию большинство хирургов. Установка симметрично с обеих сторон 2 дренажей к зоне вмешательства, выведенных в правой и левой подвздош-

ных областях, нередко требуется после выполнения лимфаденэктомии. Небольшое число хирургов практикуют отказ от рутинного дренирования (рис. 28).

Выбор уретрального катетера часто основывается на индивидуальных особенностях пациента. В 70 % случаев устанавливают катетеры размерами Ch18–20. При этом силиконовые катетеры предпочитают использовать только четверть респондентов.

Повреждений прямой кишки за последние 50 операций не было у 87 % респондентов; 1 повреждение случилось у 7 % хирургов, 2 повреждения — у 4 %, 3 повреждения — у 2 %, при этом в 64 % случаев повреждение было выявлено интраоперационно. Кровопотери, превышающей объем 1500 мл, за последние 50 операций не отмечалось ни у одного из респондентов.

Послеоперационный период

После операции пациенты переводятся в палату профильного отделения или палату пробуждения при наличии таковой в стационаре; массовой приверженности к рутинному наблюдению в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии нет (рис. 29). По опыту опрошенных специалистов, нестероидных противовос-

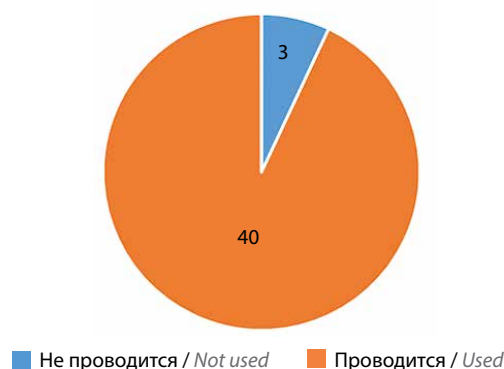


Рис. 26. Проба на герметичность анастомоза (гидропроба)
Fig. 26. Anastomosis tightness test (hydrotest)

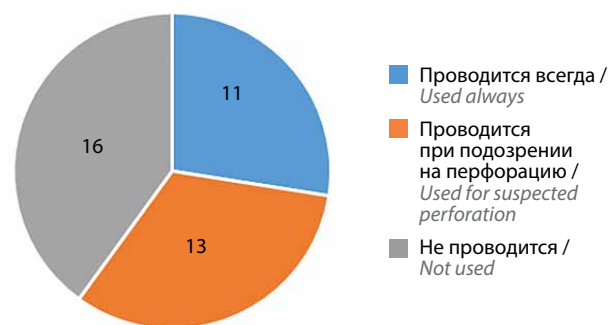


Рис. 27. Проба на герметичность прямой кишки (bubble-test)
Fig. 27. Rectal tightness test (bubble-test)

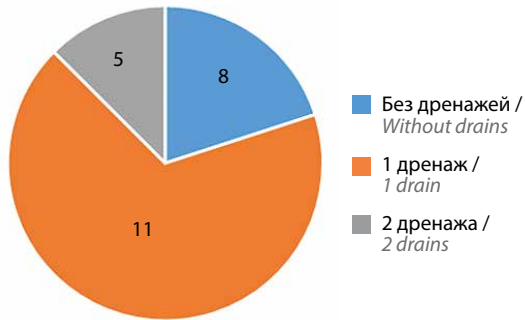


Рис. 28. Дренажирование зоны оперативного вмешательства
Fig. 28. Drainage of the area of surgical intervention

спалительных препаратов достаточно для адекватной анальгезии в послеоперационном периоде (рис. 30).

Активизация пациента и начало питания начинаются в течение 1-х суток после операции (рис. 31, 32). Необходимости в дополнительной стимуляции кишечника не возникает (рис. 33).

Большинство респондентов удаляют дренажные трубки независимо от вида доступа и факта проведения лимфаденэктомии. Часть респондентов придерживаются мнения о необходимости увеличения продолжительности дренирования на 1–2 сут у пациентов после проведения лимфодиссекции, но в большинстве случаев необходимости дренирования зоны операции более 3 сут не возникает (рис. 34). В вопросе о сроках удаления дренажей каждый специалист опирается в первую очередь на клиническую картину у конкретного пациента, при этом кроме отсутствия клинических признаков несостоятельности везикоуретрального анастомоза учитываются количество отделяемого по дренажу и уровень креатинина в отделяемом (рис. 35).

Лимфореи >500 мл и формирования лимфоцеле после операции за последние 50 операций не встреча-

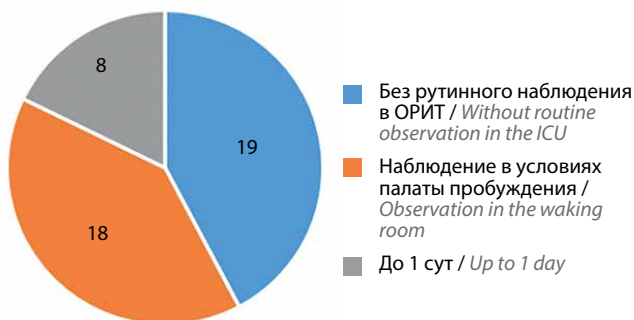


Рис. 29. Продолжительность наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)
Fig. 29. Duration of observation in the intensive care unit (ICU)

лось лишь у четверти респондентов (рис. 36). В качестве эффективных способов профилактики и борьбы с лимфореей используются длительное дренирование зоны вмешательства или отказ от дренажей, эндоваскулярная эмболизация и коагуляция лимфатических сосудов, введение по дренажной трубке контрастного препарата или липидола, ударно-волновая терапия, мочегонная терапия калийсберегающими диуретиками, уменьшение объема потребляемой жидкости и высокобелковое питание (рис. 37). Для лечения лимфоцеле проводят чрескожную пункцию и дренирование содержимого лимфатической кисты.

Оптимальным сроком для удаления уретрального катетера считаются 7-е сутки после операции — этого времени достаточно для надежного заживления анастомоза (рис. 38). Важным этапом является предварительное проведение цистографии в целях объективного подтверждения отсутствия затеков мочи (рис. 39). Помимо отсутствия клинических признаков несостоятельности уретроцистоанастомоза и срока катетеризации критерием для безопасного удаления большинство опрошенных считают отсутствие затека или минимальный затек контраста по данным цистографии (рис. 40).

Для выписки из стационара для врачей определяющими являются 2 фактора — отсутствие дренажей и удовлетворительное общее состояние пациента (рис. 41).

Средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре значительно варьирует в связи с наличием множества факторов — оперативного доступа, объема операции, проведения лимфаденэктомии, исходного соматического статуса пациента, наличия послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности уретровезикального анастомоза. При неосложненном течении послеоперационного периода общая продолжительность пребывания в стационаре редко превышает 7–10 сут (рис. 42).

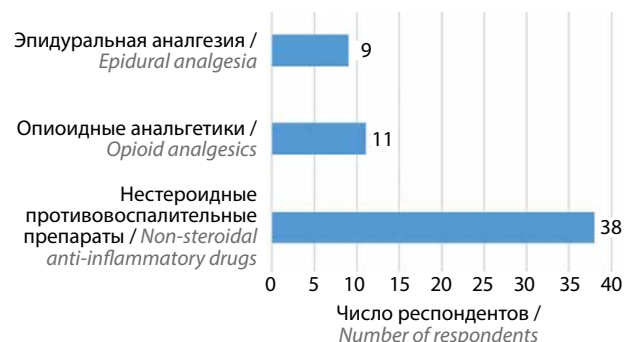


Рис. 30. Анальгезия после операции
Fig. 30. Analgesia after surgery



Рис. 31. Срок активизации после операции
Fig. 31. Period of activation after surgery



Рис. 32. Срок до начала приема жидкости и пищи
Fig. 32. Period before the start of fluid and food intake

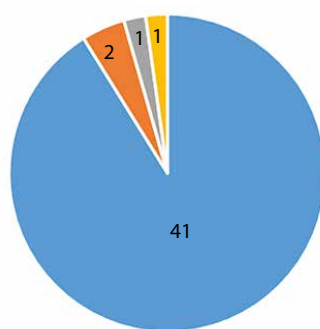


Рис. 33. Стимуляция кишечника
Fig. 33. Stimulation of the intestine



Рис. 34. Длительность дренирования
Fig. 34. Duration of drainage



Рис. 35. Критерии для удаления дренажа
Fig. 35. Drainage removal criteria

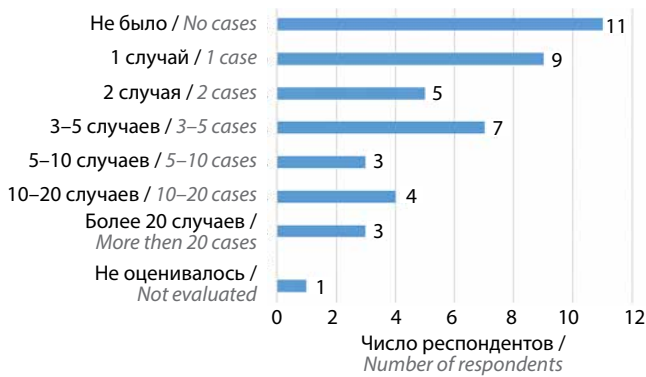


Рис. 36. Случаи лимфорреи более 500 мл и формирование лимфоцеле за последние 50 операций
Fig. 36. Cases of lymphorrhea of volume above 500 mL and lymphocele formation in the last 50 operations



Рис. 37. Способы профилактики и борьбы с лимфореей
Fig. 37. Methods for the prevention and control of lymphorrhea

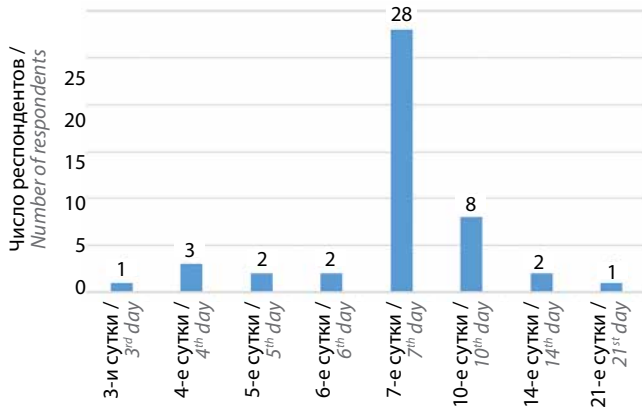


Рис. 38. Срок до удаления уретрального катетера
Fig. 38. Period until the removal of urethral catheter

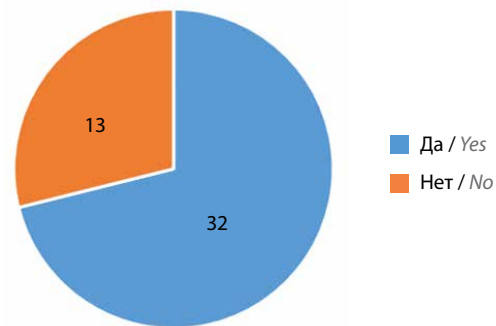


Рис. 39. Цистография перед удалением уретрального катетера
Fig. 39. Cystography before removal of the urethral catheter



Рис. 40. Критерии удаления уретрального катетера
Fig. 40. Criteria for removal of the urethral catheter



Рис. 41. Критерии выписки пациента из стационара
Fig. 41. Criteria for discharge of the patient from the hospital

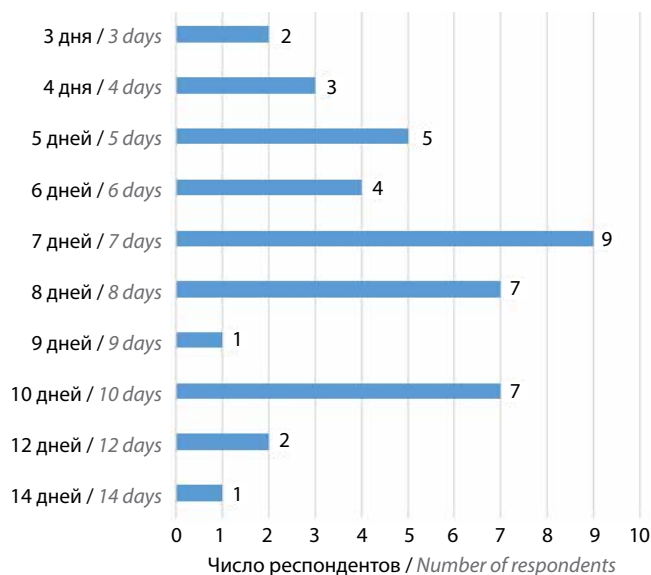


Рис. 42. Средняя продолжительность пребывания пациента в стационаре
Fig. 42. Average duration of stay of a patient in hospital



Рис. 43. Коррекция подтекания мочи
Fig. 43. Urine leakage correction

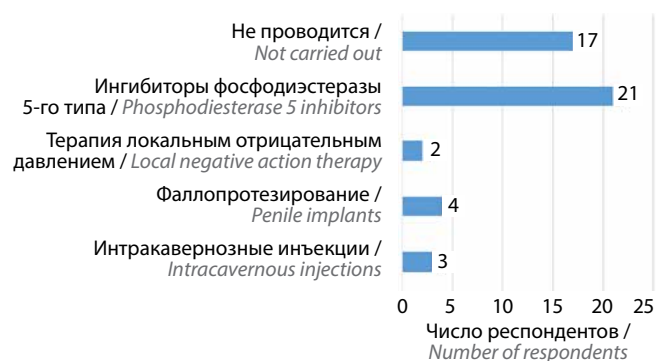


Рис. 44. Коррекция нарушения эректильной функции
Fig. 44. Correction of erectile dysfunction

При развитии подтекания и недержания мочи в послеоперационном периоде для коррекции состояния половин на опрошенных специалистов рекомендуют упражнения Кегеля, медикаментозные способы (антагонисты М-холинорецепторов), миостимуляцию, хирургичес-

кие методы (субуретральный слинг), а также применение пенального зажима. Вторая половина опрошенных специалистов не используют никаких методов коррекции подтекания и недержания мочи (рис. 43).

В случае снижения эректильной функции или развития эректильной дисфункции в послеоперационном периоде для коррекции состояния пациентам рекомендуются прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, интракавернозные инъекции, терапия локальным отрицательным давлением. При неэффективности 1-й линии терапии через 6–9 мес при условии стабилизации онкологического процесса – фаллопротезирование (рис. 44).

Обсуждение

В России в год выявляется около 40 тыс. новых случаев заболевания раком предстательной железы, а умирает от него около 12 тыс. мужчин. Заболеваемость раком предстательной железы на 100 тыс. мужского населения составляет 40,5 случая. На конец 2018 г. с диагнозом рака предстательной железы под наблюдением находились 220 264 больных [28]. При этом прирост показателя заболеваемости с 2007 по 2017 г. составил 79,61 %, а прирост показателя смертности за тот же период – 13,85 %. В 2018 г. локализованный рак предстательной железы (I–II стадии) был диагностирован у 58,5 % всех заболевших, местно-распространенный рак (III стадия) – у 21,5 % [29]. Таким образом, не вызывает сомнений, что рак предстательной железы продолжает представлять собой серьезную медико-социальную проблему современного общества.

На сегодняшний день РПЭ является одним из основных методов лечения локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Выполнение данной операции в России отчасти регламентируют клинические рекомендации «Рак предстательной железы», утвержденные в 2021 г. и одобренные Минздравом России.

С учетом того что выполнением РПЭ в России занимаются не только узкоспециализированные онкологические стационары, но и многопрофильные учреждения и научно-исследовательские центры, имеющие право на оказание помощи пациентам онкоурологического профиля, мы решили провести анонимный опрос специалистов стационаров, в том числе крупных онкологических, для получения данных «среднего среза» реальной клинической практики в нашей стране.

Задачей настоящего обзора была оценка технических предпочтений в ведении периоперационного периода, равно как и технических приемов при выполнении определенных этапов РПЭ. Как показал опрос, подходы специалистов к лечению весьма неоднородны, а хирургические приемы многообразны. Во многом это связано не только с техническими возможностями

специалистов и оснащением клиник, но и с общей осведомленностью о заболевании и современных принципах его лечения.

При обобщении полученных ответов можно проследить наиболее распространенные практические подходы к лечению пациентов этой сложной группы. В то же время многие специалисты придерживаются своих личных наработок, начиная от подготовки пациента к операции и заканчивая сроком удаления катетера из мочевого пузыря.

Так, несмотря на действующие клинические рекомендации по выполнению операции не ранее чем через 4 нед после биопсии предстательной железы в связи с повышенным риском перфорации прямой кишки, немалая часть специалистов придерживаются мнения о возможности ее проведения в более короткие сроки. Данные мировой литературы в этом вопросе также неоднозначны и противоречивы.

Не может не вызывать удивления тот факт, что некоторые специалисты рутинно не назначают никаких антибактериальных препаратов, даже в режиме периоперационной антибактериальной профилактики.

Малоинвазивные хирургические технологии, в частности лапароскопическая и роботическая РПЭ, становятся все более распространенными и предпочтительными среди специалистов, так как способствуют ранней активизации пациентов и уменьшению послеоперационного болевого синдрома при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений. Тем не менее открытая позадилоная РПЭ остается вариантом выбора в ряде учреждений, в том числе в рамках действующих клинических рекомендаций.

Обращает на себя внимание, что тазовую лимфаденэктомию более половины респондентов выполняют в стандартном объеме, а отдельные специалисты никогда не удаляют лимфатические узлы, в то время как национальные и европейские клинические рекомендации призывают проводить расширенную лимфаденэктомию, подразумевающую дополнительное удаление клетчатки с лимфатическими узлами по ходу внутренних и общих подвздошных сосудов.

При работе с ДВК половина опрошенных предпочитают его прошивание или лигирование, значительная часть используют энергию, а некоторые не обрабатывают ДВК вовсе. По этому вопросу имеются единичные публикации невысокого уровня, что может быть поводом для проведения многоцентрового отечественного исследования.

Послеоперационное дренирование силиконовыми катетерами выполняют четверть респондентов, несмотря на достаточный объем данных о том, что латекс может провоцировать латекс-ассоциированные уретриты и раздражения слизистой оболочки.

Немаловажным результатом опроса оказался показатель общей продолжительности пребывания пациента в стационаре — 7–10 койко-дней при неосложненном течении послеоперационного периода. В нашей клинике этот срок редко превышает 4 сут, поэтому представляется возможным унифицировать режим пребывания в стационарных условиях, а продолжительность стационарного этапа лечения сократить, что может высвободить «койки» и тем самым увеличить рентабельность последней.

Неутешительными являются данные о том, что половина опрошенных специалистов не предлагают пациентам никаких способов коррекции подтекания мочи и восстановления половой жизни при наличии послеоперационных функциональных расстройств.

Одно из основных достоинств этого исследования заключается в его популяционном характере, что делает результаты легко обобщаемыми и применимыми к большинству пациентов, получавших лечение в различных клинических условиях.

Стоит отметить, что некоторые полученные результаты опроса идут вразрез с имеющимися онкологическими и хирургическими рекомендациями. Однако это реальная ситуация в стране, и понимание данного аспекта, на наш взгляд, может помочь улучшить информирование и в дальнейшем качество хирургического лечения пациентов с раком предстательной железы.

Заключение

Хирургическое лечение локализованных и местно-распространенных форм аденокарциномы предстательной железы на территории России отличается некоторой вариативностью, связанной большей частью с техническим оснащением клиник, отсутствием достаточной доказательной базы в некоторых вопросах периоперационного ведения, а также с недостаточным информированием специалистов. Детальное изучение каждого компонента лечения, проведение клинических исследований и вовлеченность профессиональных ассоциаций могут поспособствовать стандартизации лечения и улучшению качества медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Cancer Observatory, 2023. Available at: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
 State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. NCCN Guidelines Version 1.2023. Available at: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
4. Young H.H. Conservative perineal prostatectomy. A presentation of new instruments and technic. J Am Med Assoc 1903;41(17):999–1009.
5. Young H.H. VIII. Conservative perineal prostatectomy: the results of two years' experience and report of seventy-five cases. Ann Surg 1905;41(4):549–57.
6. Young H.H. The Cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostate-seminal vesiculectomy): history, literature and statistics of young's operation. J Urol 1945;53(1):188–252.
7. Millin T. Retropubic prostatectomy. J Urol 1948;59(3):267–80. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)69374-1
8. Reiner W.G., Walsh P.C. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121(2):198–200. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)56718-x
9. Walsh P.C. Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic carcinoma. Urol Clin North Am 1980;7(3):583–91.
10. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128(3):492–7. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53012-8
11. Lange P.H., Reddy P.K. Technical nuances and surgical results of radical retropubic prostatectomy in 150 patients. J Urol 1987;138(2):348–52. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)43143-0
12. Schuessler W.W., Schulam P.G., Clayman R.V. et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. Urology 1997;50(6):854–7. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00543-8
13. Guillonnet B., Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. J Urol 2000;163(2):418–22. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)67890-1
14. Rassweiler J., Sentker L., Seemann O. et al. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases. Eur Urol 2001;40(1):54–64. DOI: 10.1159/000049749
15. Bollens R., Vanden Bossche M., Roumeguere T. et al. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases. Eur Urol 2001;40(1):65–9. DOI: 10.1159/000049750
16. Menon M., Tewari A., Peabody O.J. et al. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. Urol Clin North Am 2004;31(4):701–17. DOI: 10.1016/j.ucl.2004.06.011
17. Stolzenburg J.U., Rabenalt R., Do M. et al. Intrafascial nerve-sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. Eur Urol 2008;53(5):931–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.11.047
18. Rocco F., Camignani L., Acquati P. et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. J Urol 2006;175(6):2201–6. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00262-X
19. Patel V.R., Coelcho R.F., Kenneth P.J. et al. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. Eur Urol 2009;56(3):472–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.007
20. Перепечай В.А., Медведев В.Л., Димитриади С.Н. Оптимизация техники лапароскопической нервосберегающей радикальной простатэктомии. Онкоурология 2010;6(1):39–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-39-44
21. Перепечай В.А., Димитриади С.Н., Алексеев Б.Я. Технические особенности выполнения радикальной простатэктомии для раннего восстановления континенции. Онкоурология 2011;7(1):37–44. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-1-37-44
22. Перепечай В.А., Димитриади С.Н., Алексеев Б.Я. Technical characteristics of radical prostatectomy for early continence recovery. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;7(1):37–44. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-1-37-44
23. Толкач Ю.В., Петров С.Б., Schelin S., Резванцев М.В. Новый способ реконструкции шейки мочевого пузыря во время радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы (клиническое исследование). Онкоурология 2011;7(3):99–106. DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-3-99-106
24. Толкач Ю.В., Петров С.Б., Schelin S., Резванцев М.В. A new method of bladder neck reconstruction during the radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2011;7(3):99–106. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2011-7-3-99-106
25. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестянинов С.С., Красиков Д.Н. Уретросберегающая простатэктомия: показания, хирургическая техника, функциональные и онкологические результаты. Онкоурология 2014;10(4):62–69. DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-4-62-69
26. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестянинов С.С., Красиков Д.Н. Urethra-sparing prostatectomy: indications, surgical technique, functional and oncologic results. Onkourologiya = Cancer Urology 2014;10(4):62–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2014-10-4-62-69
27. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара. Онкоурология 2016;12(4):60–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-60-69
28. Носов А.К., Рева С.А., Беркут М.В., Петров С.Б. Early recovery program in the radical surgical treatment of patients with prostate cancer: experience of the specialized hospital. Onkourologiya = Cancer Urology 2016;12(4):60–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-60-69
29. Сихвардт И.А., Алексеев Б.Я., Леонов О.В. и др. Хирургическая техника стабилизации уретровезикального анастомоза для улучшения результатов раннего восстановления удержания мочи после позадилоной простатэктомии. Онкоурология 2018;14(4):68–78. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-68-78
30. Сихвардт И.А., Алексеев Б.Я., Леонов О.В. et al. Surgical technique stabilization of urethrovesical anastomosis in order to improve the results of early recovery of urine retention after retropubic prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):68–78. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-68-78
31. Юргель Ю.Н., Алексеев Б.Я., Копыльцов Е.И. и др. Оригинальный хирургический способ формирования фасциальной дубликатуры при устранении повреждения передней стенки прямой кишки при простатэктомии. Онкоурология 2021;17(1):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-54-61
32. Юргель Ю.Н., Алексеев Б.Я., Копыльцов Е.И. et al. An original surgical method for the formation of fascial duplication in the elimination of damage to the anterior rectal wall during prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2021;17(1):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-54-61
33. Costello A.J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. Nat Rev Urol 2020;17(3):177–88. DOI: 10.1038/s41585-020-0287-y

28. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24
29. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).

Вклад авторов

Н.К. Гаджиев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование финальной версии рукописи;
В.А. Рыбальченко, И.Б. Джалилов: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
Д.Д. Шкарупа, А.Г. Шкарупа, И.В. Семенякин: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
С.Б. Петров: разработка дизайна исследования, редактирование финальной версии рукописи.

Authors' contributions

N.K. Gadzhiev: developing the research design, article writing, editing the final version of the manuscript;
V.A. Rybalchenko, I.B. Dzhililov: reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
D.D. Shkarupa, A.G. Shkarupa, I.V. Semeniakin: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
S.B. Petrov: developing the research design, editing the final version of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Гаджиев / N.K. Gadzhiev: <https://orcid.org/0000-0002-6255-0193>
В.А. Рыбальченко / V.A. Rybalchenko: <https://orcid.org/0000-0003-3086-6457>
И.Б. Джалилов / I.B. Dzhililov: <https://orcid.org/0000-0001-8899-0798>
И.В. Семенякин / I.V. Semeniakin: <https://orcid.org/0000-0003-3246-7337>
С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Клиническое применение высокодозной брахитерапии в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы при наличии инфравезикальной обструкции

Д.М. Ягудаев^{1,2}, А.Г. Мартов^{3,4,5}, Д.В. Ергаков^{3,4}, Д.Д. Ягудаев^{3,4}, З.А. Кадыров^{1,2}

¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

⁴ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

Введение. Высокодозная брахитерапия является новым методом интерстициальной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы, отличается от низкодозной терапии временной имплантацией радиоактивных источников с таргетным облучением высокой мощности пораженного органа.

Цель исследования – оценка 3-летней эффективности и безопасности высокодозной брахитерапии у пациентов с инфравезикальной обструкцией.

Материалы и методы. С января 2017 г. по декабрь 2019 г. 49 пациентам (возраст $67,8 \pm 7,5$ года) с верифицированным диагнозом рака предстательной железы на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» проведена высокодозная брахитерапия источником ^{192}Ir 2 сеансами по 15 Гр. Критерии включения: стадия заболевания $\leq \text{T2c}$, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 . Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с инцидентальным раком предстательной железы ($n = 21$), которым ранее (более 6 мес назад, в среднем $9,4 \pm 2,4$ мес) была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы; 2-я – пациенты с верифицированным раком предстательной железы (средний объем предстательной железы 56 см^3) и наличием обструктивной симптоматики без ранее проведенной трансуретральной резекции предстательной железы ($n = 28$).

Результаты. Интраоперационных осложнений в обеих группах не зарегистрировано. У 6 (28 %) пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы отмечена генитоуретральная токсичность II степени в виде умеренной дизурии и ноктурии. Острая гастроинтестинальная токсичность выявлена у 3 (14 %) пациентов 1-й группы, во 2-й группе подобных осложнений не наблюдалось. Во 2-й группе в послеоперационном периоде у 4 (14 %) пациентов после 2-го сеанса высокодозной брахитерапии отмечена острая задержка мочеиспускания, которая потребовала установки цистостомического дренажа.

Заключение. Высокодозная брахитерапия является безопасным и эффективным радикальным методом лечения локализованного рака предстательной железы у пациентов с обструктивной симптоматикой, которым противопоказано хирургическое лечение.

Ключевые слова: брахитерапия, рак предстательной железы, инфравезикальная обструкция, трансуретральная резекция предстательной железы

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Мартов А.Г., Ергаков Д.В. и др. Клиническое применение высокодозной брахитерапии в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы при наличии инфравезикальной обструкции. Онкоурология 2023;19(3):60–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-60-68>

Clinical use of high dose-rate brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and infravesical obstruction

D.M. Yagudaev^{1,2}, A.G. Martov^{3,4,5}, D.V. Ergakov^{3,4}, D.D. Yagudaev^{3,4}, Z.A. Kadyrov^{1,2}

¹Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

⁴State Scientific Center of the Russian Federation — A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

⁵M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Daniel Meerovich Yagudaev y.d.m.21@mail.ru

Background. High dose-rate brachytherapy is a new method of interstitial radiation therapy for treatment of localized prostate cancer. The difference from low dose therapy is temporary implantation of radiation sources with targeted high dose-rate irradiation of the affected organ.

Aim. To evaluate 3-year effectiveness and safety of high dose-rate brachytherapy in patients with infravesical obstruction.

Materials and methods. Between January of 2017 and December of 2019 at the Central Clinical Hospital "RZD-medicine", 49 patients (mean age 67.8 ± 7.5 years) with verified prostate cancer diagnosis underwent high dose-rate brachytherapy in the regimen of 2 sessions of 15 Gy with ^{192}Ir source. The inclusion criteria were disease stage $\leq \text{cT2c}$, Gleason score ≤ 7 . Patients were divided into 2 groups: 1st – patients with incidental prostate cancer ($n = 21$) who previously (more than 6 months ago, mean time 9.4 ± 2.4 months) underwent transurethral prostatectomy; 2nd – patients with verified prostate cancer (mean prostate volume 56 cm^3) and obstructive symptoms without previous transurethral prostatectomy ($n = 28$).

Results. In both groups, no intraoperative complications were observed. In 6 (28 %) patients of the 1st group and 2 patients of the 2nd group, grade II genitourinary toxicity in the form of moderate dysuria and nocturia was observed. Acute gastrointestinal toxicity was observed in 3 (14 %) patients of the 1st group, in the 2nd group such complications were absent. In the 2nd group during the postoperative period after the 2nd session, 4 patients (14 %) experienced acute urinary retention requiring cystostomy.

Conclusion. High dose-rate brachytherapy is a safe and effective radical treatment method for patients with localized prostate cancer with obstructive symptoms who have contraindications for surgical treatment.

Keywords: brachytherapy, prostate cancer, infravesical obstruction, transurethral prostatectomy

For citation: Yagudaev D.M., Martov A.G., Ergakov D.V. et al. Clinical use of high dose-rate brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and infravesical obstruction. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):60–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-60-68>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием мочеполовой системы у мужчин и представляет собой важную проблему для врачей — урологов и онкологов по всему миру. По данным литературы, ежегодно в мире регистрируют до 1,4 млн новых случаев заболевания РПЖ [1].

Высокодозная брахитерапия (ВДБТ) — относительно новый и наиболее интересный метод радикального лечения РПЖ. Использование данного метода лечения в качестве буста к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), монотерапии, а также сальважной терапии при локальном рецидиве после ДЛТ продемонстрировало его эффективность и безопасность [2–4]. Особенно ВДБТ является обеспечение более высокой дозы непосредственно в пораженном органе, что позволяет снизить лучевую нагрузку на расположенные рядом органы.

Внедрение ВДБТ позволило в значительной степени расширить возможности интерстициальной лучевой терапии [5]. Так, например, объем предстательной железы $>50 \text{ cm}^3$ является противопоказанием для низкодозной брахитерапии (НДБТ), также наличие инфравезикальной обструкции не дает возможность выполнения трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) в ранние сроки в случае возникновения задержки мочеиспускания после НДБТ [6]. Другое позднее осложнение НДБТ со стороны мочеиспускательного канала — формирование стриктуры с вовлечением в рубцовый процесс зоны наружного сфинктера и одновременным постлучевым фиброзом в области шейки мочевого пузыря и простатической уретры [7]. При ВДБТ создаются условия для ее проведения пациентам с большим объемом предстательной железы (до 70 cm^3), но наличие инфравезикальной обструкции до последнего времени расценивалось как относительное противопоказание и для ВДБТ [8].

Цель исследования — оценка 3-летней эффективности и безопасности ВДБТ у пациентов с инфравезикальной обструкцией и после ее устранения посредством ТУРП.

Материалы и методы

С января 2017 г. по декабрь 2019 г. 49 пациентам (возраст $67,8 \pm 7,5$ года) с верифицированным диагнозом РПЖ на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» проведена ВДБТ источником ^{192}Ir 2 сеансами по 15 Гр (данный метод лечения используется в клинике с 2017 г.).

Критериями включения в исследование были стадия заболевания $\leq \text{T2c}$, сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 . Также важно отметить, что все пациенты относились к группе либо низкого, либо промежуточного риска прогрессирования заболевания по стратификации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Во всех случаях перед включением пациентов в исследование был проведен онкологический консилиум, по результатам которого принято решение о выполнении ВДБТ с суммарной очаговой дозой 30 Гр. Всем пациентам лечение проводилось в 2 сеанса с интервалом 2 нед с разовой очаговой дозой 15 Гр.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включен 21 пациент с инцидентальным РПЖ, которому ранее была выполнена ТУРП в связи с наличием обструктивной симптоматики, при референсных значениях простатического специфического антигена (ПСА) крови в соответствии с возрастной нормой. Срок проведения ВДБТ превышал 6 мес после первичной ТУРП и составил в среднем $9,4 \pm 2,4$ мес.

Во 2-ю группу вошли 28 пациентов с верифицированным РПЖ, наличием обструктивной симптоматики, без ранее проведенной ТУРП. Особенностью данной

группы являлись относительные противопоказания к выполнению радикальной простатэктомии в связи с соматической отягощенностью больных (ишемическая болезнь сердца, декомпенсированный сахарный диабет, острый инфаркт миокарда в анамнезе).

Все пациенты подписали информированное согласие о готовности проходить контрольные обследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Основные предоперационные характеристики пациентов обеих групп приведены в табл. 1.

Особенностью явилось наличие у половины пациентов 1-й группы I стадии заболевания, при которой диагноз был установлен лишь в послеоперационном материале, во 2-й группе таких пациентов не было. Всем пациентам были проведены магнитно-резонансная томография органов малого таза и остеосцинтиграфия, по данным которых лимфаденопатии и метастазов не выявлено.

Предоперационные данные пациентов обеих групп приведены в табл. 2.

В 1-й группе средний балл I-PSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) соответствовал легким симптомам со стороны нижних мочевыводящих путей, т. е. пациенты после проведенной операции не испытывали субъективных расстройств мочеиспускания, а также по объективным данным исследований у них не выявлена инфравезикальная обструкция. Средняя максимальная скорость мочеиспускания в этой группе составила $18,2 \pm 2,3$ мл/с. Средний уровень ПСА в 1-й группе был статистически значимо ниже, чем во 2-й, что является отражением проведенной ТУРП. Еще одной характерной особенностью пациентов 1-й группы был нормальный размер предстательной железы с наличием специфического послеоперационного дефекта (ТУР-дефект) в переходной зоне.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям T и сумме баллов по шкале Глисона, n

Table 1. Patient distribution by T stage and Gleason score, n

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 21) 1 st group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 nd group (n = 28)
Стадия T:		
T stage:		
T1a	5	—
T1b	6	—
T1c	—	3
T2a	7	10
T2b	3	9
T2c	—	6
Сумма баллов по шкале Глисона:		
Gleason score:		
6 (3 + 3)	12	13
7 (3 + 4)	9	15

Таблица 2. Предоперационные данные пациентов

Table 2. Preoperative patient data

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 21) 1 st group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 nd group (n = 28)
I-PSS, балл I-PSS, points	6 ± 4	16 ± 3*
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	2,2 ± 2,0	7,3 ± 1,4*
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	20 ± 9,2	56 ± 17*
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	24 ± 6	56 ± 12*
Q _{max} , мл/с Q _{max} , mL/s	18,2 ± 2,3*	11 ± 2,8

*p < 0,05 при проведении межгруппового сравнения.

Примечание. I-PSS — Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.

*p < 0.05 for intergroup comparison.

Note. I-PSS — International Prostate Symptom Score.

Пациенты 2-й группы испытывали симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей средней степени выраженности. У пациентов данной группы не было клинически значимого количества остаточной мочи, средний объем предстательной железы составил 56 (36–2) см³. При отборе пациентов для выполнения ВДБТ нами исключались больные с наличием выраженной средней доли. Средняя максимальная скорость мочеиспускания во 2-й группе составила 11 мл/с.

Все результаты обследования и лечения подвергались статистической обработке с определением стандартного отклонения. Различия считали значимыми при p < 0,05 (точный критерий Фишера).

Техника ВДБТ. Всем пациентам было проведено 2 курса брахитерапии высокой мощности дозы с разовой очаговой дозой 15 Гр (суммарная очаговая доза 30 Гр). Все пациенты в рамках подготовки к сеансу ВДБТ в день процедуры получали антибактериальную терапию с профилактической целью. ВДБТ выполняли по одинаковой схеме (плану).

Под спинальной анестезией пациента укладывали в литотомическое положение. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером Фолея, в прямую кишку вводили ультразвуковой трансректальный линейный датчик, закрепленный на подставке-степпере.

Процедура делилась на условные 5 частей. Первоначально проводили оконтуривание предстательной железы и органов риска и создавали преплан. В 1-й группе оценивали так называемый ТУР-дефект. Далее устанавливали полые иглы-интрастаты в пораженный орган. После данного этапа операционная бригада приступала к созданию постплана, при котором вновь проводили оконтуривание смещенных иглами органов для правильного дозиметрического планирования. Заключительным этапом выполняли облучение опу-

холи источником ¹⁹²Ir с последующим извлечением интрастатов.

Уретральный катетер удаляли на 1-е сутки после сеанса. Через 2 нед выполняли повторную процедуру.

При оценке осложнений после процедуры последние были разделены на 3 группы: геморрагические, воспалительные и лучевые. Лучевые осложнения, в свою очередь, делились на гастроинтестинальные и генито-уретральные. Оценка лучевых осложнений проводили по критериям RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Физические параметры и способы воздействия на различные ткани при ВДБТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Предельная радиационная нагрузка на предстательную железу и критические органы при высокодозной брахитерапии

Table 3. Maximum radiation load for the prostate and critical organs during high dose-rate brachytherapy

Орган Organ	Параметры Parameters
Предстательная железа Prostate	V100 ≥ 95 % PTV V100 < 35 % PTV V200 < 12 %
Простатическая уретра Prostatic urethra	D _{max} < 120 % D10cc < 115 %
Прямая кишка Rectum	D _{max} < 80 % V80 < 0,2 см ³

Примечание. V — объем; PTV — планируемый объем мишени; D — доза; D_{max} — максимальная доза в точке приложения или мишени.

Note. V — volume; PTV — planned target volume; D — dose; D_{max} is the maximum dose at the point of application or target.

Результаты

Интраоперационных осложнений не отмечено ни у одного пациента. В течение первого года после операции все пациенты проходили контрольные обследования через 3, 6 и 12 мес (табл. 4).

У 6 (28 %) пациентов 1-й группы после удаления уретрального катетера была отмечена генитоуретральная токсичность II степени в виде умеренной дизурии и ноктурии. Острой генитоуретральной токсичности III–IV степеней не выявлено. Отсроченная генитоуретральная токсичность I степени в виде микрогематурии на 3-м месяце наблюдения зарегистрирована у 2 пациентов. Острая гастроинтестинальная токсич-

ность отмечалась у 3 (14 %) пациентов, отсроченная гастроинтестинальная токсичность — у 2.

У 4 (14 %) пациентов 2-й группы после 2-го сеанса ВДБТ после удаления уретрального катетера развилась острая задержка мочеиспускания, которая потребовала установки цистостомического дренажа. В последующем больным была выполнена паллиативная ТУРП, позволившая избавить пациентов от цистостомы. У 2 пациентов данной группы зарегистрирована острая генитоуретральная токсичность II степени. На 3-й месяц наблюдения отсроченная генитоуретральная токсичность II степени в виде учащенного мочеиспуска-

Таблица 4. Результаты высокодозной брахитерапии у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 4. Outcomes of high dose-rate brachytherapy in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель Characteristic	До высокодозной брахитерапии Prior to high dose-rate brachytherapy	Через 3 мес After 3 months	Через 6 мес After 6 months	Через 12 мес After 12 months
1-я группа (n = 21) 1 st group (n = 21)				
I-PSS, балл I-PSS, points	6 ± 4	14 ± 2*	5 ± 1	4 ± 2
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	2,2 ± 2,0	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	20 ± 9,2	24 ± 8,3	17 ± 6	15 ± 3
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	24 ± 6	33 ± 3*	25 ± 7	19 ± 5
Q _{max} , мл/с Q _{max} , mL/s	18,2 ± 1,3	14 ± 2,2*	13,7 ± 0,9*	14,1 ± 1,5*
2-я группа (n = 28) 2 nd group (n = 28)				
I-PSS, балл I-PSS, points	16 ± 3	17 ± 4	13 ± 2	10 ± 1*
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	7,3 ± 1,8	1,4 ± 0,7*	1,0 ± 0,4*	0,7 ± 1*
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	56 ± 17	65 ± 11	58 ± 18	48 ± 16
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	56 ± 12	54 ± 6	47 ± 8	38 ± 4*
Q _{max} , мл/с Q _{max} , mL/s	11 ± 2,8	9 ± 2	10,4 ± 1,5	12,4 ± 1

*p < 0,05 при сравнении с дооперационным показателем исследуемого признака.

Примечание. I-PSS — Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.

*p < 0.05 for comparison with preoperative value of the characteristic.

Note. I-PSS — International Prostate Symptom Score.

Таблица 5. Отдаленные результаты высокодозной брахитерапии, n (%)

Table 5. Long-term outcomes of high dose-rate brachytherapy, n (%)

Результат Outcome	1-я группа (n = 21) 1 st group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 nd group (n = 28)
Склероз шейки мочевого пузыря Bladder neck sclerosis	1 (4)	0
Стриктура уретры Urethral stricture	2 (9)	0
Недержание мочи Urinary incontinence	1 (4)	0
Рецидив Recurrence	0	1 (3)
Прогрессирование заболевания Disease progression	0	0

* $p < 0,05$ при проведении межгруппового сравнения.

* $p < 0.05$ for intergroup comparison.

ния наблюдалась у 2 пациентов. К 6-му месяцу наблюдения обструктивная симптоматика у данных пациентов не отмечалась.

Как видно из табл. 4, показатели обструктивной симптоматики в обеих группах на 3-й месяц наблюдения повышались, что было связано с проведением 2 сеансов ВДБТ. В дальнейшем данные показатели неуклонно уменьшались к 6-му и 12-му месяцам наблюдения. Важно отметить повышенную частоту генитоуретральной токсичности в 1-й группе пациентов, что связано с более высокими дозиметрическими показателями на мочеиспускательный канал.

Через 36 мес была проведена оценка отдаленных онкологических результатов ВДБТ (табл. 5).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ВДБТ в обеих группах пациентов [9, 10].

В клинической практике описано использование ВДБТ в качестве спасительной терапии при местном рецидиве после проведения ДЛТ или в качестве комбинированного лечения у пациентов группы промежуточного и высокого риска [5]. Нами также накоплен опыт выполнения ВДБТ у подобной категории пациентов, однако в связи с различными исходными параметрами, прогнозом, частым использованием интермиттирующей гормональной терапии мы сочли описание и выделение данной когорты пациентов в настоящей работе избыточными.

Нами проведена ВДБТ у пациентов с локализованным РПЖ. Первая группа представляла собой «типичную» когорту пациентов [11], которым стандартно проводится НДБТ после случайно выявленного РПЖ

после ТУРП. Группа была сбалансирована, однородна и включала пациентов с начальными стадиями РПЖ без наличия инфравезикальной обструкции, с нормальным объемом предстательной железы, нормальным уровнем ПСА и симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей легкой степени, т. е. практически асимптоматичных пациентов, у которых не ранее чем через 6 мес после ТУРП выявлена аденокарцинома по результатам гистологического исследования. Вопрос сочетания качества жизни и онкологической эффективности является краеугольным у подобного контингента пациентов [12]. Для них характерны высокая 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость, низкая частота использования гормональной терапии, невысокая частота прогрессии при отсутствии опухолеспецифического лечения [13]. Все это в совокупности по настоящее время служит обоснованием для динамического наблюдения за пациентами подобной когорты. Основанием для проведения лучевой терапии являются рост уровня ПСА и желание пациентов получить опухолеспецифическое лечение [7]. Использование НДБТ показало себя эффективным и безопасным методом у данной когорты пациентов, однако частота развития отсроченных лучевых осложнений со стороны мочеиспускательного канала остается клинически значимой, что служит основанием для поиска новых решений. Альтернативным методом для таких пациентов является ВДБТ [6].

Применение ВДБТ позволяет в значительной мере снизить частоту поражений мочеиспускательного канала и сохранить эффективность брахитерапии. В нашем исследовании среднее снижение максимальной объемной скорости мочеиспускания составило 4 мл/с за первые 3 мес, что является клинически значимым,

т. е. пациенты должны быть информированы об ухудшении функции мочеиспускания после ВДБТ. Также при отборе пациентов, несмотря на перенесенную операцию, в обязательном порядке стоит проводить урофлоуметрию, и при уменьшении скорости мочеиспускания ниже 10 мл/с необходимо предупреждать пациентов о вероятности развития клинически важных симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей вплоть до наступления острой задержки мочеиспускания, последняя весьма вероятна при максимальной скорости ниже 5 мл/с. Важно отметить, что в данной группе пациентов снижение максимальной скорости не носило временный характер, а осталось стабильным на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимо отличалось от уродинамических показателей до применения ВДБТ. Интересной является динамика показателя I-PSS. Как и скорость мочеиспускания, этот показатель снижается к 3-му месяцу, однако в последующем нормализуется, отражая тот факт, что большая часть жалоб приходится на ирритативные симптомы или симптомы наполнения, которые к 6-му месяцу практически самоликвидируются.

Вторая группа больных представляла собой также относительно однородную группу пациентов, которым по тем или иным причинам была противопоказана радикальная простатэктомия [12]. Особенностью данной группы было включение в нее пациентов с наличием инфравезикальной обструкции (средняя максимальная объемная скорость 11 мл/с). В связи с этим полученные результаты представляют научный интерес, так как ранее наличие подобных клинических данных было противопоказанием для НДБТ в связи с повышенным риском острой задержки мочеиспускания [14]. Внедрение в клиническую практику ВДБТ открывает новые возможности в проведении интерстициальной лучевой терапии. Поэтому нами выполнен детальный анализ изменений основных показателей в этой группе.

Показатель I-PSS, являясь важнейшим прогностическим критерием развития обструктивных осложнений брахитерапии, к 3-му месяцу после операции статистически незначимо повышается (с 16 до 17 баллов), а в последующем снижается до 10 баллов, т. е. статистически значимое улучшение достигается лишь спустя 1 год после проведения лечения. Данный вывод является клинически важным при проведении ВДБТ пациентов с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей средней и сильной степеней выраженности.

Уровень ПСА к 3-му месяцу статистически значимо снижается, достигая своего наименьшего значения также к 12-му месяцу. Необходимо отметить, что различия в уровне ПСА статистически незначимы между показателями, зафиксированными в 3, 6 и 12 мес. Данные изменения свидетельствуют об онкологической эффективности операции и стабильности достигнутых изменений в течение года.

Объем остаточной мочи и максимальная объемная скорость мочеиспускания не претерпели значимых изменений в течение всего времени наблюдения, динамика объема предстательной железы отмечена лишь к концу 1-го года, объем железы снизился с 56 до 38 см³.

Одним из наиболее вероятных осложнений у больных 2-й группы, как мы и предполагали, явилась острая задержка мочеиспускания. У 4 пациентов данной группы после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не было восстановлено, что потребовало установки цистостомического дренажа. В дальнейшем пациентам была выполнена паллиативная ТУРП. У всех пациентов было восстановлено адекватное самостоятельное мочеиспускание.

Невысокая частота рубцовых осложнений выгодно отличает ВДБТ от традиционной НДБТ [6]. Важно отметить, что у 1 пациента (сТ2с) 2-й группы на 24-м месяце наблюдения развился биохимический рецидив РПЖ. Впоследствии данному пациенту была проведена спасительная ДЛТ.

Безопасность ВДБТ у пациентов с обструктивной симптоматикой была продемонстрирована в исследовании Т.М. Morgan и соавт. В исследование были включены пациенты, которым в период с 2012 по 2015 г. проведена ВДБТ в монорежиме или в качестве буста к ДЛТ. У всех больных была верифицирована аденокарцинома предстательной железы. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от суммы баллов по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы). В группе IPSS <15 ($n = 79$) медиана возраста пациентов составила 66 лет, объем предстательной железы — 46,3 см³, медиана суммы баллов по IPSS — 6. В группе IPSS ≥15 ($n = 16$) медиана возраста пациентов составила 63,5 года, объем железы — 45,4 см³, сумма баллов по IPSS — 19. В режиме буста пациентам было проведено 2 сеанса ВДБТ с дозой 9,5 Гр ($n = 21$), 10 Гр ($n = 10$), 10,5 Гр ($n = 2$) на каждую фракцию. В режиме монотерапии пациентам также выполняли 2 сеанса ВДБТ с дозой 12 Гр ($n = 2$) и 13,5 Гр ($n = 64$). После проведенного лечения все больные были выписаны из больницы без катетера. В течение 30 дней после процедуры также не было необходимости в установке катетера. Несмотря на то что в группе IPSS ≥15 через 12 и 18 мес показатели по данной шкале у пациентов были значительно выше, чем в группе IPSS <15, уже через 24 мес показатели IPSS снизились на 10,7 балла. Только у 1 пациента с показателем IPSS 30 через 18 мес после проведенного лечения развилась гематурия с последующей острой задержкой мочеиспускания, потребовавшей выполнения ТУРП. Ретроспективный характер исследования, небольшое число пациентов и отсутствие регулярных контрольных осмотров снижают ценность полученных результатов данной работы [15].

Как и в нашем исследовании, в работу G. Yang и соавт. были включены пациенты с РПЖ и объемом органа более 50 см³. Пациентам групп низкого и благоприятного промежуточного риска по классификации NCCN была проведена ВДБТ в дозе 13,5–14 Гр, 2 фракции. Пациентам групп неблагоприятного промежуточного, высокого и очень высокого риска выполнена ВДБТ в дозе 9,5–11,5 Гр, 2 фракции, в режиме буста к ДЛТ (45 Гр, 25 фракций) в комбинации с адъювантной гормональной терапией. У 17 из 102 пациентов развилась задержка мочеиспускания II степени, которая потребовала дренирования мочевого пузыря меньше чем на 6 нед. Единственный показатель, который был связан с задержкой

мочеиспускания, — AUA (в нашем исследовании — число баллов по I-PSS). Острой токсичности III степени не возникло ни у одного пациента [16]. В нашем исследовании острая задержка мочеиспускания развилась у 14 % пациентов, что соответствует данным G. Yang и соавт. [16].

Заключение

Брахитерапия высокой мощности дозы является безопасным и эффективным методом лечения локализованного РПЖ у пациентов с обструктивной симптоматикой, у которых проведение радикального хирургического лечения сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Ghilezan M., Martinez A., Gustason G. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):927–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.001
3. Deutsch I., Zelefsky M.J., Zhang Z. et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 2010;9(4):313–8. DOI: 10.1016/j.brachy.2010.02.196
4. Martinez A.A., Gonzalez J., Ye H. et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):363–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.035
5. Villalba S.R., Denia P.M., Pérez-Calatayud M.J. et al. Low-/high-dose-rate brachytherapy boost in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results from a single institution team experience. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(2):135–44. DOI: 10.5114/jcb.2021.105280
6. Овчинников В.А., Довнар О.С., Жмакина Е.Д., Губарь Л.М. Динамика простатспецифического антигена после сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с различной дозой брахитерапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015;(3):56–9. Ovchinnikov V.A., Dovnar O.S., Zhmakina E.D., Gubar L.M. Dynamics of prostate-specific antigen after combined radiotherapy for prostate cancer with different dose brachytherapy. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2015;(3):56–9. (In Russ.).
7. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Канаев С.В. и др. Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. 40 с. Novikov S.N., Novikov R.V., Kanaev S.V. et al. High dose-rate brachytherapy in treatment of patients with prostate cancer. Saint Petersburg: NII onkologii im. N.N. Petrova, 2016. 40 p. (In Russ.).
8. Бобков М.С. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы — первые результаты использования метода в Тульской области. Материалы XXI Российского онкологического конгресса. Злокачественные опухоли 2017;7(3, прил.1):102. Bobkov M.S. High dose-rate brachytherapy of prostate cancer — first results in the Tula District. *Materials of the XXI Russian Oncology Congress. Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2017;7(3, appendix 1):102. (In Russ.).
9. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(2):171–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175 Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):171–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175
10. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Астраханцев А.Ф. и др. Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. *Онкоурология* 2019;15(3):150–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155 Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Astrakhansev A.F. et al. Prostate cancer: from diagnosis to treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):150–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155
11. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep* 2022;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450
12. Dutta S.W., Alonso C.E., Libby B., Showalter T.N. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2018;15(1):71–9. DOI: 10.1080/17434440.2018.1419058
13. Tselis N., Hoskin P., Baltas D. et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: review of the current status. *Clin Oncol* 2017;29(7):401–11. DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.015
14. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов. *Онкоурология* 2022;18(1):58–69. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69 Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):58–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69
15. Morgan T.M., Rossi P.J., Cutrell P.K. et al. High-dose-rate prostate brachytherapy appears safe in patients with high baseline International Prostate Symptom Scores. *Brachytherapy* 2019;18(6):793–9. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.06.001
16. Yang G., Strom T.J., Wilder R.B. et al. Dosimetric coverage of the prostate, normal tissue sparing, and acute toxicity with high-dose-rate brachytherapy for large prostate volumes. *Int Braz J Urol* 2015;41(3):435–41. DOI: 10.1590/S1677-5538

Вклад авторов

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, выполнение высокодозной брахитерапии, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.Г. Мартов: анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;
Д.В. Ергаков: анализ полученных данных, написание текста статьи;
Д.Д. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
З.А. Кадыров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, high dose-rate brachytherapy, analysis of the obtained data, article writing;
A.G. Martov: analysis of the obtained data, developing the research design;
D.V. Ergakov: analysis of the obtained data, article writing;
D.D. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
Z.A. Kadyrov: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>
А.Г. Мартов / A.G. Martov: <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>
Д.В. Ергаков / D.V. Ergakov: <https://orcid.org/0000-0003-1682-7208>
Д.Д. Ягудаев / D.D. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2727>
З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Central Clinical Hospital "RZD-Medicine". All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 22.03.2023. Принята к публикации: 18.04.2023.

Article submitted: 22.03.2023. Accepted for publication: 18.04.2023.

Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистпростатэктомия: кому и как?

Д.В. Перлин^{1,2}, И.В. Александров^{1,2}, А.О. Шманев^{1,2}, Ш. Шамхалов¹, П.А. Куликов¹

¹ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия, 404120 Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Контакты: Дмитрий Владиславович Перлин dvperlin@mail.ru

Введение. Лапароскопическая радикальная цистэктомия зарекомендовала себя в качестве надежного минимально инвазивного метода лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Однако у пожилых людей и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями выполнение этой операции все еще сопровождается высоким риском развития осложнений. В литературе можно найти лишь отдельные сообщения об использовании экстраперитонеального доступа для лапароскопической радикальной цистэктомии. Большой опыт выполнения лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии и ретроперитонеоскопических операций на почке показал существенные преимущества внебрюшинного доступа.

Цель исследования – представить начальный опыт выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии экстраперитонеальным доступом у соматически ослабленных пациентов.

Материалы и методы. В период с 2017 по 2021 г. в Волгоградском областном уронефрологическом центре были выполнены лапароскопические экстраперитонеальные радикальные цистэктомии 4 пациентам мужского пола с опухолями, поражающими мочевой пузырь, стадий T2–T4. Все пациенты имели серьезные сопутствующие заболевания. У 3 пациентов до выполнения цистэктомии гистологически был верифицирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря с дифференцировкой G₂ и G₃. У 2 из них обнаружена инвазия в области задней уретры. У 1 пациента выявлена аденокарцинома предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 8 (5 + 3)) с прорастанием стенки мочевого пузыря, развитием уретерогидронефроза и хронической болезни почек IV степени. Неоадьювантная терапия не проводилась ни одному из пациентов: в 2 случаях операции были срочными в связи с рецидивирующими кровотечениями, кроме того, у 3 пациентов была значительно снижена почечная функция.

Результаты. Все операции были выполнены полностью лапароскопически экстраперитонеально. В 1 случае этап деривации мочи осуществлен трансперитонеально в конduit из сигмовидной кишки. Одномоментно ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия выполнена 2 пациентам: с одной (у пациента с единственной функционирующей почкой) и с двух сторон соответственно. Пациенту с хронической болезнью почек V степени, находящемуся на постоянном диализе, одномоментно выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с обеих сторон.

У 2 пациентов цистэктомия была выполнена по жизненным показаниям из-за рецидивирующих кровотечений, не купируемых консервативными способами. Максимальный объем интраоперационной кровопотери не превышал 500 мл. Восстановление функции желудочно-кишечного тракта наблюдалось в течение 24–36 ч после вмешательства.

Заключение. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия – воспроизводимый минимально инвазивный метод оперативного лечения рака мочевого пузыря, который имеет преимущества в отношении послеоперационного восстановления у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Использование экстраперитонеального доступа может быть рациональной альтернативой для выполнения спасительной цистпростатэктомии у мужчин.

Ключевые слова: лапароскопическая радикальная цистэктомия, экстраперитонеальный доступ, инвазивный рак мочевого пузыря, спасительная цистэктомия

Для цитирования: Перлин Д.В., Александров И.В., Шманев А.О. и др. Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистпростатэктомия: кому и как? Онкоурология 2023;19(3):69–78. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-69-78>

Laparoscopic extraperitoneal radical cystoprostatectomy: for whom and how?

D.V. Perlin^{1,2}, I.V. Aleksandrov^{1,2}, A.O. Shmanev^{1,2}, Sh. Shamhalov¹, P.A. Kulikov¹

¹Volgograd Regional Urology Center; 86 im. Generala Karbysheva St., Volzhskiy 404120, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshikh Bortsov Plushchad', Volgograd 400131, Russia

Contacts: Dmitriy Vladislavovich Perlin dvperlin@mail.ru

Background. Laparoscopic radical cystectomy is an established reliable minimally invasive method for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. However, in the elderly and patients with serious comorbidities, laparoscopic radical cystectomy is still associated with high risk of complications. There are only a few reports on the use of extraperitoneal access for laparoscopic radical cystectomy in the literature. At the same time, extensive experience has been accumulated in laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy and retroperitoneoscopic operations on the kidney showing significant advantages of extraperitoneal access.

Aim. To present initial results of laparoscopic radical cystectomy through extraperitoneal access in medically ill patients.

Materials and methods. Between 2017 and 2021, extraperitoneal laparoscopic radical cystectomy was performed at the Volgograd Regional Urology Center in four male patients with tumors affecting the bladder, stages T2–T4. All patients had serious comorbidities. In 3 patients, grade G₂–G₃ muscle-invasive bladder cancer was histologically verified prior to cystectomy. Two of them had invasion in the posterior urethra. One patient was diagnosed with prostate adenocarcinoma (Gleason score 8 (5 + 3)) with invasion into the bladder wall, ureterohydronephrosis and stage IV chronic kidney disease. None of the patients received neoadjuvant therapy: in 2 cases surgeries were emergency due to recurrent hemorrhages, and 3 patients had significantly decreased kidney function.

Results. All operations were performed completely laparoscopically through extraperitoneal access. In 1 case, urine diversion was performed transperitoneally into a colon conduit. Simultaneous retroperitoneoscopic ureterocutaneostomy was performed in two patients: on one side (in a patient with a single functioning kidney) and on both sides, respectively. In a patient with stage V chronic kidney disease and permanent dialysis, bilateral simultaneous retroperitoneal nephrectomies were performed.

In 2 patients, salvage cystectomy was done for recurrent bleeding that couldn't be managed by conservative methods. The maximum intraoperative blood loss did not exceed 500 mL. Bowel function in all patients was recovered within 24–36 hours after the intervention.

Conclusion. Laparoscopic extraperitoneal radical cystectomy is a reproducible minimally invasive surgical procedure for bladder cancer treatment that has advantages in terms of postoperative recovery in patients with severe comorbidities. The use of extraperitoneal access may be a rational alternative for salvage cystectomy in male patients. More observations are needed to determine the place of the method in the surgical treatment of muscle invasive bladder cancer.

Keywords: laparoscopic radical cystectomy, extraperitoneal access, muscle-invasive bladder cancer, salvage cystectomy

For citation: Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Shmanev A.O. et al. Laparoscopic extraperitoneal radical cystoprostatectomy: for whom and how? *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):69–78. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-69-78>

Введение

Рак мочевого пузыря — одно из достаточно частых онкоурологических заболеваний среди мужчин, особенно пожилого возраста [1]. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

В результате быстрого развития лапароскопии в течение последних десятилетий лапароскопическая радикальная цистэктомия постепенно зарекомендовала себя в качестве надежного минимально инвазивного метода лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, позволяющего существенно уменьшить число осложнений. Однако у пожилых людей и пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями выполнение данной операции все еще сопровождается высоким риском развития осложнений. Во многом это обусловлено низкой толерантностью таких пациентов к относительно продолжительному времени операции, длительному пребыванию в положении Тренделенбурга и прежде всего к значительному повышению внутрибрюшного давления [2].

Несмотря на то что целесообразность выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии у пожилых и соматически ослабленных пациентов все еще дискутируется [3, 4], в некоторых исследованиях показана относительная безопасность вмешательства для отобранных пациентов [2, 5].

Традиционно лапароскопическую радикальную цистэктомию выполняют трансперитонеальным доступом, в основном воспроизводя хирургическую технику, надежно зарекомендовавшую себя при открытых операциях. В литературе можно найти лишь отдельные сообщения об использовании экстраперитонеального доступа для лапароскопической радикальной цистэктомии [6, 7]. В то же время большой накопленный нами опыт выполнения лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии и ретроперитонеоскопических операций на почке показал существенные преимущества внебрюшинного доступа.

Цель исследования — представить начальный опыт выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии экстраперитонеальным доступом у соматически ослабленных пациентов.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2021 г. в Волгоградском областном уронефрологическом центре были выполнены лапароскопические экстраперитонеальные радикальные цистэктомии 4 пациентам мужского пола. Все пациенты имели серьезные сопутствующие заболевания (табл. 1).

У 3 пациентов до выполнения цистэктомии гистологически был верифицирован мышечно-инвазивный

Таблица 1. Основные характеристики пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

Характеристика Characteristic	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Возраст, лет Age, years	65	59	74	61
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	32	22,7	22,4	26,9
Период с момента обнаружения заболевания, мес Time since disease discovery, months	12	4	5	4
Число предшествующих трансуретральных резекций мочевого пузыря Number of previous transurethral resections of the bladder	5	2	3	2
Стадия заболевания Stage	pT2N0M0; G ₂	pT4N0M0; G ₃ Аденокарцинома предстательной железы Prostate cancer (adenocarcinoma)	pT3N1M1; G ₃	pT2N0M0; G ₂
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	92	95	89	115
Креатинин сыворотки, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	530*	195	220	115
Предшествующие операции на органах брюшной полости Number of previous abdominal surgeries	Нет None	Повторные открытые операции по поводу абсцесса предстательной железы, эпипицистостомия Repeated open surgery for abdominal mesothelioma. Drainage of prostate abscess, suprapubic cystostomy. Bilateral nephrostomy	Пункционная цистостомия. Двухсторонняя чрескожная пункционная нефростомия. Двухсторонняя селективная эмболизация пузырных артерий Puncture cystostomy. Bilateral percutaneous puncture nephrostomy. Bilateral selective embolization of the cystic arteries	Открытые операции по поводу прободной язвы желудка, спаечной непроходимости Open surgery for perforated gastric ulcer, adhesive obstruction
Дополнительные факторы риска Additional risk factors	ХБП V степени, сахарный диабет, артериальная гипертензия, постоянная почечно-заместительная терапия гемодиализом Stage V CKD, diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic renal replacement therapy with hemodialysis	Левосторонний гидронефроз, повторные кровотечения, длительно функционирующая эпипицистостомия, ХБП III–IV степеней Left-sided hydronephrosis, recurrent bleeding, long-term episcystostomy, stage III–IV CKD	Повторные кровотечения, двухсторонний уретерогидронефроз, отдаленные метастазы в легких. Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, 2-го функционального класса, коронарное стентирование, постоянный кардиостимулятор в течение 10 лет, аортокоронарное шунтирование 7 мес до цистэктомии, ХБП II степени Repeated bleeding, bilateral ureterohydronephrosis, distant lung metastases. Ischemic heart disease, class II chronic heart failure, coronary stenting, permanent pacemaker for 10 years, coronary artery bypass graft 7 months before cystectomy, stage II CKD	ХБП II степени, гипертоническая болезнь III степени Stage II CKD, stage III hypertensive disease
Балл по классификации ASA (Американского общества анестезиологов) ASA (American Society of Anesthesiology) score	III	III	IV	III

* Постоянная почечно-заместительная терапия гемодиализом.

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

*Constant kidney replacement hemodialysis therapy.

Note. CKD – chronic kidney disease.

рак мочевого пузыря дифференцировки G₂ и G₃. Предоперационный клинический диагноз был установлен на основании предварительно выполненных повторных трансуретральных резекций (в большинстве случаев с внутривезикулярной химиотерапией) мочевого пузыря, данных магнитно-резонансной и/или рентгеновской компьютерной томографии, результатов кардиологического обследования. Во всех случаях рак мочевого пузыря имел рецидивирующий прогрессивный характер. У 2 пациентов обнаружена инвазия рака мочевого пузыря в области задней уретры. У 1 пациента выявлена аденокарцинома предстательной железы (сумма баллов по шкале Глисона 8 (5 + 3)) с прорастанием стенки мочевого пузыря, развитием уретерогидронефроза и хронической болезни почек (ХБП) IV степени.

При выборе экстраперитонеального доступа мы основывались прежде всего на наличии у пациента факторов риска в отношении длительного повышения внутрибрюшного давления (ишемическая болезнь сердца, анемия, недостаточность кровообращения II–III стадий, ХБП), повторных предшествующих операций на органах брюшной полости в анамнезе. Кроме того, доступ использовали преимущественно в случаях, когда не планировали деривацию мочи с использованием сегмента кишки, например у пациентов с отсутствием функции обеих почек или при ситуационном предпочтении уретерокута-неостомии (тяжелые сопутствующие заболевания, небольшая ожидаемая продолжительность жизни).

Метод лапароскопической экстраперитонеальной радикальной цистпростатэктомии. Пациента располагали на столе в умеренном положении Тренделенбурга (около 20°), позволяющем уменьшить давление органов брюшной полости на париетальную брюшину, служащую естественным ретрактором. Первичный доступ (1 см правее пупка) после 1,5–2-сантиметрового разреза кожи, подкожной клетчатки и апоневроза осуществляли пальцем позади прямой мышцы живота ниже *linea arcuata*. Экстраперитонеальное рабочее пространство формировали с помощью введенного баллона, наполняя его 900–1200 мл воздуха. Порты (1 для камеры и 4 рабочих) располагали таким же образом, как при выполнении лапароскопической экстраперитонеальной радикальной простатэктомии (рис. 1). Во всех случаях мы использовали 10-миллиметровый лапароскоп 30°.

Под контролем лапароскопа идентифицировали левый семенной канатик. Тазовую брюшину аккуратно тупо отслаивали от семявыносящих протоков в краниальном направлении до визуализации общих подвздошных сосудов и мочеточника. Лимфодиссекцию осуществляли, следуя общим, наружным, внутренним подвздошным и obturatorным сосудам последовательно справа и слева. Дистальный отдел левого мочеточника мобилизовали до мочевого пузыря, клипировали и пересекали с помощью Ligasure (рис. 2). Аналогичные манипуляции выполняли с пра-



Рис. 1. Расположение портов при лапароскопической экстраперитонеальной радикальной цистэктомии

Fig. 1. Trocars placement in laparoscopic extraperitoneal radical cystectomy

вой стороны. Брюшину отсепаровывали преимущественно тупым путем от передней поверхности и верхушки мочевого пузыря. Урахус пересекали с помощью Ligasure. Далее мобилизовали заднюю стенку мочевого пузыря (рис. 3). Если заднюю поверхность пузыря не удалось полностью отделить от брюшины, продолжали остальные этапы выделения. В этом случае после полной мобилизации пузыря вместе с ним отсекали неотделяемый фрагмент брюшины. План диссекции продолжали в направлении семенных пузырьков и семявыносящих протоков. Обычно оба листка фасции Денонвиллье отсепаровывали от прямой кишки, оставляя их на семенных пузырьках и предстательной железе.

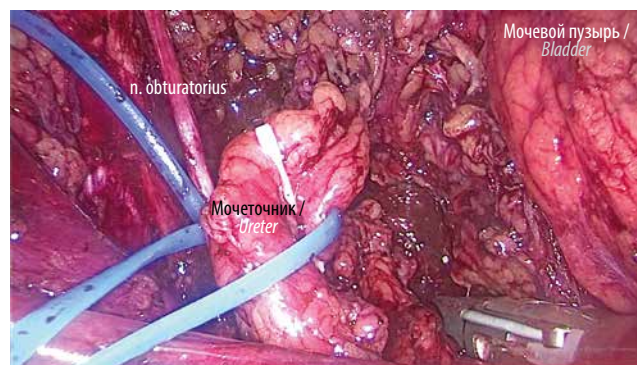


Рис. 2. Клипирование левого мочеточника

Fig. 2. Clipping of the left ureter

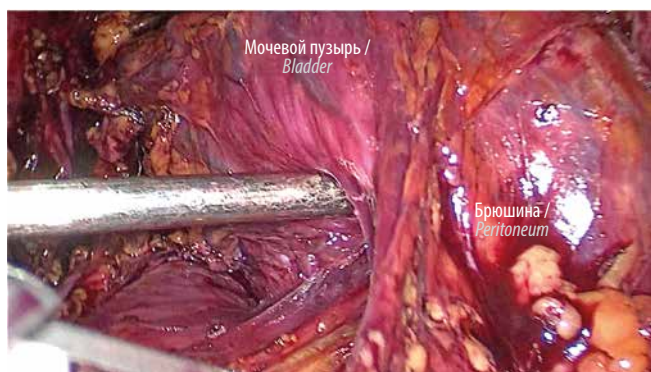


Рис. 3. Отделение брюшины от задней стенки мочевого пузыря
Fig. 3. Separation of the peritoneum from the posterior wall of the bladder

Последовательно слева и справа лигировали и пересекали семявыносящие протоки, ветви пузырных артерий, ножки предстательной железы также с помощью Ligasure (рис. 4). После полного освобождения мочевого пузыря с предстательной железой и семенными

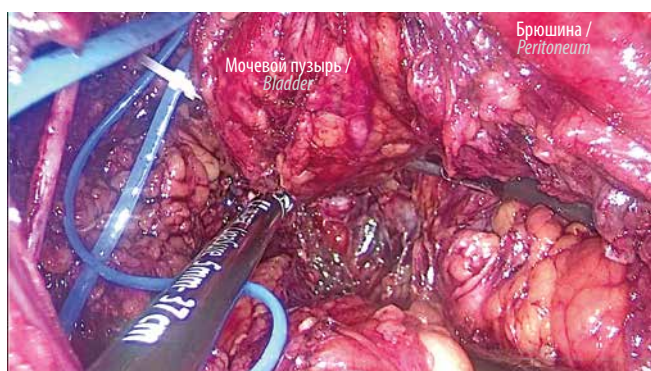


Рис. 4. Лигирование и пересечение сосудистых ножек мочевого пузыря
Fig. 4. Ligation and transection of the vascular pedicles of the bladder

пузырьками таким же образом обрабатывали и пересекали пубопростатические связки и дорсальный сосудистый комплекс. Проксимальный конец уретры клипировали или ушивали, затем пересекали (рис. 5).

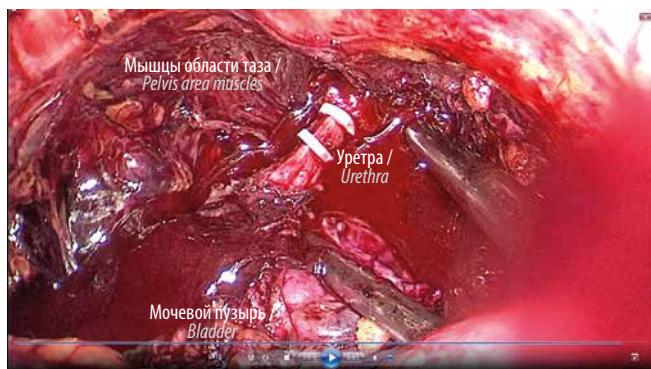


Рис. 5. Клипирование и пересечение уретры
Fig. 5. Clipping and transection of the urethra

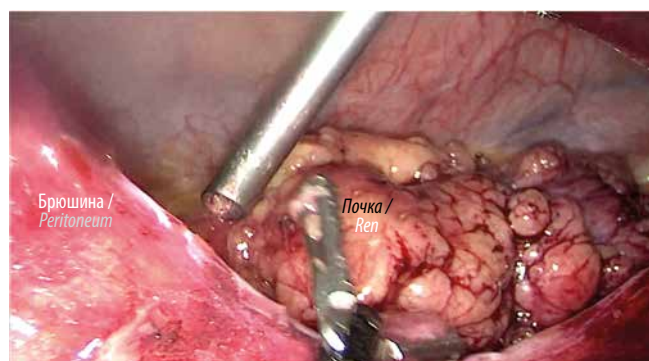


Рис. 6. Ретроперитонеоскопическая нефрэктомия справа: заключительный этап
Fig. 6. Retroperitoneoscopic nephrectomy on the right: the final stage

При необходимости удаления уретры дистальный конец выделяли на небольшом протяжении и отмечали лигатурой или клипсой. Уретрэктомия выполняли после удаления препарата через тот же надлонный доступ. После завершения цистэктомии в зависимости от клинической ситуации одномоментно выполняли ретроперитонеоскопическую нефрэктомию (рис. 6) либо уретерокутанеостомию (рис. 7).

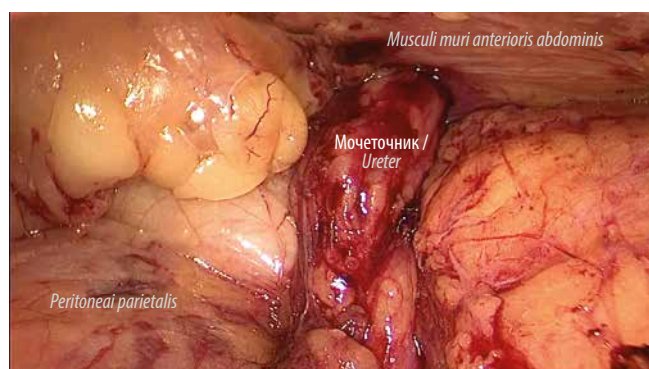


Рис. 7. Ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия справа: выведение культи мочеточника на кожу
Fig. 7. Retroperitoneoscopic ureterocutaneostomy on the right: transfer of the ureteral stump to the skin

Одному пациенту ретроперитонеоскопическая нефрэктомия справа (нефункционирующей почки) была выполнена отсроченно, через 3 нед после лапароскопической экстраперитонеальной цистпростатэктомии и уретерокутанеостомии слева. В любом случае вмешательства выполняли лапароскопическим экстраперитонеальным доступом, основываясь на приведенных выше соображениях. Пациенту с ХБП V степени, находящемуся на постоянном диализе, одномоментно были выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с обеих сторон. Двум другим была выполнена ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия: с одной (у пациента с единственной функционирующей почкой) или с двух сторон. Еще одному пациенту

деривация мочи произведена в конduit из сигмовидной кишки (в связи с значительным вовлечением в спаечный процесс подвздошной кишки).

Двум пациентам с поражением области задней уретры дополнительно были выполнены уретрэктомии. Одному из них уретрэктомия проведена одномоментно через надлонный доступ для извлечения препарата мочевого пузыря, другому — отсроченно промежностным доступом.

Результаты

Все операции были выполнены полностью эндоскопически экстраперитонеально. Конверсии в откры-

тое вмешательство не потребовалось ни в одном случае. Общая продолжительность всех этапов операции составила 250–490 мин с учетом репозиционирования пациента, перемещения операционной бригады и др. Максимальный объем кровопотери не превышал 500 мл. Гемотрансфузии не потребовались ни у одного пациента (табл. 2). Значимых интраоперационных осложнений не отмечено. При изучении макропрепарата число удаленных лимфатических узлов составило 9–13, у 1 пациента обнаружены пораженные лимфатические узлы.

Полное восстановление функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (первый стул) наблюдалось в течение 24–36 ч после вмешательства. У пациентов

Таблица 2. Основные особенности и результаты лечения

Table 2. Main treatment characteristics and outcomes

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Объем интраоперационных манипуляций Volume of intraoperative manipulations	Радикальная цистпростатэктомия, уретрэктомия, билатеральная ретроперитонеоскопическая нефрэктомия Radical cystoprostatectomy, ureterectomy, bilateral retroperitoneoscopic nephrectomy	Радикальная цистпростатэктомия, ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия слева. Отсроченная ретроперитонеоскопическая нефрэктомия справа Radical cystoprostatectomy, retroperitoneoscopic ureterocutaneostomy on the left. Delayed retroperitoneoscopic right-sided nephrectomy	Радикальная цистпростатэктомия, билатеральная ретроперитонеоскопическая уретерокутанеостомия, уретрэктомия Radical cystoprostatectomy, bilateral retroperitoneoscopic ureterocutaneostomy, urethrectomy	Радикальная цистпростатэктомия, формирование кондуита из сигмовидной кишки Radical cystoprostatectomy, formation of a conduit from the sigmoid colon
Продолжительность операции, мин Operative time, min	490	250	360	310
Объем кровопотери, мл Blood loss, mL	200	500	150	230
Восстановление функции желудочно-кишечного тракта, ч Recovery of gastrointestinal function, hours	24	30	28	52
Противоопухолевая терапия Antitumor therapy	Нет No	Адювантная терапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Дистанционная лучевая терапия ложа предстательной железы через 3 мес после операции Adjuvant therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Distant radiotherapy of the prostatic bed 3 months after the operation	3 цикла химиотерапии (гемцитабин, карбоплатин) — прогрессия. Иммунотерапия пембролизумабом в течение последних 3 мес Chemotherapy 3 cycles (gemcitabine, carboplatin) — progression. Immunotherapy with pembrolizumab during the last 3 months	Нет No

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Период наблюде- ния, мес Follow-up period, months	55	6	8	4
Послеоперацион- ное течение Postoperative outcomes	Нет признаков прогрессирования No signs progression	Нет явных признаков прогрессирования, уровень простатического специфического антигена 0,1 нг/мл No signs of progression, prostate specific antigen level 0.1 ng/mL	Прогрессирование заболевания, смерть через 7 мес Disease progression, death after 7 months	Нет признаков прогрессирования No signs of progression

с ХБП почечно-заместительная терапия была возобновлена через 24–36 ч после окончания операции. Ближайший послеоперационный период у всех пациентов протекал без существенных особенностей. Двум пациентам проводилась адъювантная химиотерапия, одному из них дополнительно — лучевая. Период наблюдения составил 4–55 мес. Один пациент умер от прогрессирования заболевания через 7 мес после операции.

Обсуждение

Радикальная цистэктомия даже в лапароскопическом исполнении представляет достаточно объемное оперативное вмешательство, нередко сопровождающееся послеоперационными осложнениями. Многие из них так или иначе связаны с органами брюшной полости. Сохранение целостности париетальной брюшины считают важным условием скорейшего восстановления функции кишечника [8]. При трансперитонеальной радикальной цистэктомии большой фрагмент брюшины удаляется с мочевым пузырем. Контакт тонкой кишки с деперитонизированной стенкой таза сопровождается воспалительной реакцией, выделением фибрина и может привести к динамической кишечной непроходимости [9]. Сохранение целостности брюшины может предотвратить воспалительные реакции, вызванные контактом тонкого кишечника со стенкой таза [10]. В ранее проведенном исследовании было показано, что выполнение лапароскопической цистэктомии экстраперитонеальным доступом сопровождается меньшим периодом до возобновления приема жидкости и восстановления функции ЖКТ [6].

Ни у одного нашего пациента не было признаков послеоперационного пареза кишечника. Более того, полное восстановление пассажа по ЖКТ отмечалось в течение 24–36 ч после вмешательства (52 ч у пациента с деривацией мочи в кишечный конduit). Энтеральное питание начинали уже в первые послеопера-

ционные сутки. Это имеет существенное значение для пациентов с анемией, гипоальбуминемией на фоне осложнений и для пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Некоторые преимущества экстраперитонеального доступа ранее были показаны в работах, посвященных лапароскопической простатэктомии и резекции мочевого пузыря [11, 12].

С определенными сложностями можно столкнуться при отделении брюшины от задневерхней поверхности пузыря. В ранее проведенных исследованиях показана очень низкая вероятность вовлечения брюшины при опухолях мочевого пузыря T1–T2 [13]. Возможно, применение экстраперитонеального доступа может оказаться онкологически неоправданным при стадии T3. С другой стороны, выделение задневерхней поверхности пузыря обычно выполняют на заключительном этапе мобилизации, и при плотной адгезии этот фрагмент брюшины может быть удален вместе с мочевым пузырем. Таким образом мы поступили в одном из приведенных случаев.

В связи с малым числом наблюдений мы не проводили сравнение количества удаленных лимфатических узлов при экстраперитонеальном и трансперитонеальном лапароскопическом доступе. Однако в подобном исследовании, выполненном гинекологами при карциноме матки, показано, что среднее число лимфатических узлов, удаленных экстраперитонеальным доступом, оказалось больше, чем при использовании трансперитонеальной лимфодиссекции [14]. Кроме этого, по данным ряда исследований, не было получено преимуществ в общей и канцерспецифической выживаемости пациентов после цистэктомии при выполнении расширенной лимфодиссекции по сравнению с ограниченной в стадиях pT1–T2 [15, 16].

A. Larcher и соавт. показали преимущества выполнения радикальной цистэктомии с лимфаденэктомией по сравнению с изолированной цистэктомией толь-

ко для когорты относительно молодых пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний [17]. При проведении прямого сравнения другие исследователи отметили одинаковую выживаемость пациентов после выполнения лапароскопической радикальной цистэктомии экстраперитонеальным и трансперитонеальным доступом [6]. В приведенной нами серии у 2 пациентов была подтверждена стадия заболевания pT2. У 1 пациента после операции стадия была повышена до pT3. У 1 пациента до операции на основании данных трансректальной биопсии предстательной железы и трансуретральной резекции мочевого пузыря была диагностирована опухоль предстательной железы стадии pT4, прорастающая в мочевой пузырь. Впрочем, у последних 2 пациентов цистэктомия была выполнена по жизненным показаниям из-за рецидивирующих кровотечений, не купируемых другими методами.

Несмотря на некоторые показанные преимущества, экстраперитонеальный доступ для лапароскопической радикальной цистэктомии может использоваться с определенными ограничениями. На этом этапе мы не обсуждали применение метода у женщин. Во-первых, цистэктомии у женщин выполняют существенно реже, чем у мужчин (за исключением некоторых регионов Азии и Северной Африки). Во-вторых, экстраперитонеальный доступ применим у женщин только при цистэктомии с сохранением репродуктивных органов, а такой операции может быть подвергнута лишь очень ограниченная когорта пациенток. В типичной ситуации цистэктомия у женщин представляет собой переднюю экзентерацию, и большую часть манипуляций пришлось бы все равно выполнять в условиях соединения рабочего пространства с брюшной полостью.

Ключевой момент заключается в планировании деривации мочи. Безусловные преимущества экстраперитонеального доступа состоят в полном отсутствии или существенном ограничении контакта с органами брюшной полости и повышения внутрибрюшного давления. Поэтому мы отбирали преимущественно пациентов, которым изначально планировалась уретерокутанеостомия либо у которых вовсе отсутствовала необходимость отведения мочи в связи с сопутствующей терминальной почечной недостаточностью. Во всех случаях это были соматически ослабленные пациенты, нуждающиеся в минимально инвазивных вмешательствах, иногда по жизненным показаниям. Несмотря

на то что уретерокутанеостомия в настоящее время редко используется для отведения мочи, этот способ может оказаться рациональным для пациентов с плохим прогнозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями или большим риском использования сегмента кишки [18]. У 2 пациентов мы прибегли к уретерокутанеостомии, которую выполняли лапароскопически экстраперитонеально. В качестве альтернативы в подобной ситуации можно использовать клипирование мочеточников и перкутанную нефростомию. Однако в последующем такое дренирование, как правило, приводит к снижению выделительной функции и сопровождается большими неудобствами для пациента.

Одному пациенту с ХБП V степени одномоментно были выполнены ретроперитонеоскопические нефрэктомии с обеих сторон. Эти операции были выполнены лапароскопически полностью экстраперитонеально без контакта с органами брюшной полости и повышения внутрибрюшного давления, т. е. минимально инвазивно. У последнего пациента экстраперитонеальный доступ выбран в том числе из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Контакт с брюшной полостью был только на этапе деривации мочи после удаления мочевого пузыря с фрагментом брюшины. После этого был сформирован конduit из сигмовидной кишки в связи с массивным вовлечением в спаечный процесс подвздошной кишки.

Приведенный опыт показывает возможность применения метода у соматически ослабленных пациентов. Несмотря на описанные ограничения, экстраперитонеальный доступ может рассматриваться при необходимости выполнения спасительных цистэктомий.

Заключение

Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистэктомия — воспроизводимый минимально инвазивный метод оперативного лечения рака мочевого пузыря, который имеет преимущества в отношении послеоперационного восстановления у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Использование экстраперитонеального доступа может быть рациональной альтернативой для выполнения спасительной цистпростатэктомии у мужчин. Необходимо большее число наблюдений для определения места метода в оперативном лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martini T., Mayr R., Wehrberger C. et al. Comparison of radical cystectomy with conservative treatment in geriatric (≥ 80) patients with muscle-invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2013;39(5):622–30. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.05.03
2. Zeng S., Zhang Z., Yu X. et al. Laparoscopic *versus* open radical cystectomy for elderly patients over 75-year-old: a single center comparative analysis. *PLoS One* 2014;9:e98950. DOI: 10.1371/journal.pone.0098950
3. Fontana P.P., Gregorio S.A., Rivas J.G. et al. Perioperative and survival outcomes of laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer in patients over 70 years. *Cent European J Urol* 2015;68(1):24–9. DOI: 10.5173/ceju.2015.01.498
4. Richards K.A., Kader A.K., Otto R. et al. Is robot-assisted radical cystectomy justified in the elderly? A comparison of robotic *versus* open radical cystectomy for bladder cancer in elderly ≥ 75 years old. *J Endourol* 2012;26(10):1301–6. DOI: 10.1089/end.2012.0035
5. Brodak M., Tomasek J., Pacovsky J. et al. Urological surgery in elderly patients: results and complications. *Clin Interv Aging* 2015;10:379–84. DOI: 10.2147/CIA.S73381
6. Feng L., Song J., Wu M. et al. Extraperitoneal *versus* transperitoneal laparoscopic radical cystectomy for selected elderly bladder cancer patients: a single center experience. *Int Braz J Urol* 2016;42(4):655–62. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0608
7. Serel T.A., Sevin G., Perk H. et al. Antegrade extraperitoneal approach to radical cystectomy and ileal neobladder. *Int J Urol* 2003;10(1):25–8. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2003.00560.x
8. Zhao J., Zeng S., Zhang Z. et al. Laparoscopic radical cystectomy *versus* extraperitoneal radical cystectomy: is the extraperitoneal technique rewarding? *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):e271–7. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.01.006
9. Roth B., Birkhäuser F.D., Zehnder P. et al. Readaptation of the peritoneum following extended pelvic lymphadenectomy and cystectomy has a significant beneficial impact on early postoperative recovery and complications: results of a prospective randomized trial. *Eur Urol* 2011;59(2):204–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.030
10. Kulkarni J.N., Gulla R.I., Tongaonkar H.B. et al. Radical cystoprostatectomy: an extraperitoneal retrograde approach. *J Urol* 1999;161(2):545–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)61946-3
11. Verze P., Scuzzarella S., Martina G.R. et al. Long-term oncological and functional results of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: one surgical team's experience on 1,600 consecutive cases. *World J Urol* 2013;31(3):529–34. DOI: 10.1007/s00345-013-1052-0
12. Lei Y., Tong S., Zu X. et al. Extraperitoneal and transperitoneal laparoscopic partial cystectomy for benign non-urothelial bladder tumors: an initial experience. *Urol Int* 2015;94(2):149–55. DOI: 10.1159/000366067
13. Zhu Y.P., Ye D.W., Yao X.D. et al. Defining good candidates for extraperitoneal cystectomy: results from random peritoneum biopsies of 136 cases. *Urology* 2013;81(4):820–4. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.057
14. Pakish D., Soliman P., Frumovitz M. et al. A comparison extraperitoneal *versus* transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy for staging endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):366–71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.019
15. Jensen J.B., Ulhøi B.P., Jensen K.M. Extended *versus* limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol* 2012;19(1):39–47. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02887.x
16. Bi L., Huang H., Fan X. et al. Extended *vs* non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014;113(5b):E39–48. DOI: 10.1111/bju.12371
17. Larcher A., Sun M., Schiffrmann J. et al. Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(3):353–60. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.061
18. Vakilopoulos I., Dimitriadis G., Anastasiadis A. et al. Does intubated uretero-ureterocutaneostomy provide better health-related quality of life than orthotopic neobladder in patients after radical cystectomy for invasive bladder cancer? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):743–8. DOI: 10.1007/s11255-011-9904-2

Вклад авторов

Д.В. Перлин: разработка дизайна статьи;
И.В. Александров: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
А.О. Шманев, П.А. Куликов: обзор публикаций по теме статьи;
Ш. Шамхалов: написание текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Perlin: research design of article;
I.V. Aleksandrov: obtaining data for analysis, analysis of the data;
A.O. Shmanev, P.A. Kulikov: review of publications on the topic of the article;
Sh. Shamkhalov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Перлин / D.V. Perlin: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>
И.В. Александров / I.V. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0003-2628-1640>
А.О. Шманев / A.O. Shmanev: <https://orcid.org/0000-0002-8807-8819>
П.А. Куликов / P.A. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр» № 5 от 28.12.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved at a meeting of the independent ethics committee of Volgograd Regional Urology Center No. 5 dated 28.12.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Рецензия на статью «Лапароскопическая экстраперитонеальная радикальная цистпростатэктомия: кому и как?»

Review of the article "Laparoscopic extraperitoneal radical cystoprostatectomy: for whom and how?"

Статья, представленная Д.В. Перлиным и соавт., посвящена проведению радикальной цистэктомии при раке мочевого пузыря у пациентов с высоким риском развития как после-, так и периоперационных осложнений. Лечение проведено на базе Волгоградского областного уронефрологического центра. Исследование включает 4 клинических случая, в каждом из которых был избран экстраперитонеальный лапароскопический доступ на основании имеющихся анамнестических и клинических данных.

Безусловно, рак мочевого пузыря сам по себе является тяжелым заболеванием и требует серьезного комплексного лечения. Данная патология затрагивает преимущественно пожилых мужчин и в настоящее время занимает 9-е место по частоте среди всех онкологических заболеваний в России. В 2021 г. хирургическое лечение рака мочевого пузыря было применено у 68 % пациентов в качестве самостоятельного вида радикального лечения. Из всех пациентов с верифицированным диагнозом до 25 % случаев характеризуется опухолевым поражением мышечного слоя. В мире радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения не только при мышечно-инвазивной форме, но и при мышечно-неинвазивной в группе высокого риска или в случае хронического рецидивирующего опухолевого процесса. Также в ряде случаев радикальная цистэктомия избирается как операция «спасения», например при некупируемых кровотечениях мочевого пузыря. Однако необходимо учитывать высокие риски, сопряженные непосредственно с объемом хирургического вмешательства и операционным доступом, в частности у отдельных категорий пациентов со значимой сопутствующей патологией. Существуют различные шкалы дооперационной оценки физического статуса пациента, включая классификацию Американского общества анестезиологов (ASA), которая помогает определить степень риска не только анестезии, но и операции в целом с учетом таких основополагающих параметров, как сердечная и почечная функции. Таким образом, определение $\geq$ III класса по классификации ASA существенно влияет

на выбор варианта деривации и может поставить под сомнение рациональность проведения самого оперативного вмешательства у отдельных пациентов. Отказ же от радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря критически влияет на показатели выживаемости пациента и сводит лечебные мероприятия к нулю.

Экстраперитонеальный доступ зарекомендовал себя как полезная опция в арсенале хирурга при выполнении простатэктомии, а также при удалении образований почек, не отличающаяся высокой технической сложностью при должной отработке операционного навыка. Основным преимуществом указанного доступа является прежде всего неприкосновенность содержимого брюшной полости и непосредственно самой брюшины, что позволяет избежать ряда интраоперационных осложнений и расширить возможности оперативного лечения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Сегодня в литературе мало освещен вопрос выполнения экстраперитонеального доступа при лапароскопической радикальной цистэктомии, что подтверждает актуальность темы обсуждаемой статьи.

В настоящей статье авторы представили подробную характеристику пациентов на дооперационном этапе, описали хирургическую технику операций и обосновали показания к объему оперативного лечения, включая выбор деривации, приведены основные пери- и послеоперационные результаты, оценены функциональные результаты оперативного лечения.

Авторы провели системный анализ современных научных данных, посвященных вопросу статьи, и обобщили его. В заключении сделан вывод о возможности выполнения экстраперитонеального доступа для проведения радикальной цистэктомии у отобранных пациентов в целях лучшего послеоперационного восстановления, однако авторы отмечают необходимость включения большего числа пациентов в исследование, в том числе для определения показаний к выполнению трансперитонеального доступа и его преимуществ.

А.К. Носов, д.м.н., доцент

(ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

A.K. Nosov, MD, PhD, Associate Professor

(N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia)

Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России

Н.А. Авксентьев^{1,2,3}, Б.Я. Алексеев^{4,5}, И.И. Андреяшкина⁶, Ю.В. Макарова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Насатыйнский пер. 3, стр. 2;

²Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, пр-кт Вернадского, 82;

³ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский пр-кт, 157, корп. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@nifi.ru

Введение. Стандартом 1-й линии лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (мр/МУК) является химиотерапия препаратами платины. Сегодня таким больным также доступны ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб, а также авелумаб, который в отличие от других препаратов данного класса используется в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины.

Цель исследования – оценка влияния применения ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/МУК на смертность от злокачественных новообразований в России.

Материалы и методы. На основе данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в клинических исследованиях, предложена математическая модель, которая на горизонте 3 лет описывает длительность терапии и исходы лечения мр/МУК без использования ИКТ (историческая практика), с применением пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у соответствующих пациентов с учетом реальной практики их назначений (текущая практика) и с использованием авелумаба в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины (предлагаемая практика). Модель применяли для оценки числа сохраненных жизней и затрат системы здравоохранения при переходе от исторической практики к текущей и от текущей к предлагаемой на горизонте 3 лет с учетом численности больных мр/МУК, которые ежегодно могут приступать к терапии препаратами платины в России.

Результаты. Ежегодно до 4182 пациентов с мр/МУК могут приступить к терапии препаратами платины. По сравнению с исторической практикой использование пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у части больных в соответствии с реальной частотой назначений позволяет на горизонте 3 лет снизить смертность от злокачественных новообразований на 553 случая. За тот же период применение авелумаба позволит дополнительно сохранить 2506 жизней. При этом стоимость 1 сохраненной жизни в случае применения авелумаба составляет 6,0 млн руб., что на 9 % ниже стоимости 1 сохраненной жизни при использовании других ИКТ – 6,6 млн руб.

Заключение. Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения мр/МУК ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, авелумаб, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Алексеев Б.Я., Андреяшкина И.И., Макарова Ю.В. Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Онкоурология 2023;19(3):80–93. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93>

Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia

N.A. Avxentyev^{1, 2, 3}, B.Ya. Alekseev^{4, 5}, I.I. Andreyashkina⁶, Yu.V. Makarova¹

¹Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

²Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

³Health Market Access; Build. 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Nikolay Aleksandrovich Avxentyev na@nifi.ru

Background. Standard first-line therapy options for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) is platinum-based chemotherapy. Currently, patients also have access to immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab, along with avelumab, which, unlike other drugs in this class, can be used as maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy.

Aim. To evaluate the effects of using ICIs in treating adult patients with locally advanced or metastatic UC on reducing overall and one-year cancer mortality in Russia.

Materials and methods. A mathematical model based on overall survival and progression-free survival data from clinical trials has been proposed. This model describes duration of therapy and treatment outcomes for cases of treatment without ICIs (routine clinical practice); with pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab in first and second-line therapy according to real-life clinical practice (current practice); and with avelumab as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy (proposed practice) over a 3-year period. The model was used to estimate the number of lives saved and healthcare system costs when transitioning from historical to current practice, and from current to proposed practice over a three-year horizon, considering the number of locally advanced or metastatic UC patients who may start platinum-based therapy annually in Russia.

Results. Annually, up to 4,182 patients with locally advanced or metastatic UC in Russia can start platinum-based chemotherapy. Compared to historical practice, the use of pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab in the first and second lines of therapy in accordance with the routine clinical practice allows to reduce mortality from malignant neoplasms by 553 cases over a 3-year horizon. Over the same period, avelumab-based treatment would additionally save 2,506 lives. Moreover, the cost of saving one life with the use of avelumab amounts to 6.0 million rubles, which is 9 % lower than the cost of saving one life with the use of other ICIs (6.6 million rubles).

Conclusion. The use of avelumab as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in the 1st line in patients with locally advanced or metastatic UC has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia.

Keywords: urothelial carcinoma, avelumab, overall survival, cancer mortality

For citation: Avxentyev N.A., Alekseev B.Ya., Andreyashkina I.I., Makarova Yu.V. Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(3):80–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93>

Введение

Злокачественные образования (ЗНО) занимают 2-е место в структуре смертности после заболеваний системы кровообращения. С 2019 г. в России реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» (далее — федеральный онкопроект), основной целью которого является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2024 г. до 195,1 случая на 100 тыс. населения [1].

В последние годы стал доступен ряд инновационных и высокоэффективных препаратов, способных существенно улучшить прогноз для пациентов в определенных клинических ситуациях и, как следствие, внести вклад в достижение целевых показателей федерального онкопроекта. В частности, прогресс наблюдается в части лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (мр/мУК), для терапии которой в 1-й и 2-й линиях сегодня доступны ингибиторы контрольных точек иммунного

ответа (ИКТ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб. Кроме этого, с недавнего времени российским пациентам доступен препарат авелумаб, который в отличие от других препаратов данного класса применяется в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины в 1-й линии.

В ряде клинических исследований было показано, что применение данных вариантов лечения позволяет статистически значимо увеличить общую выживаемость больных по сравнению со стандартной терапией. Например, согласно результатам рандомизированного клинического исследования JAVELIN Bladder 100 у взрослых пациентов с мр/мУК, заболевание которых не прогрессировало после индукционной химиотерапии (ХТ) с препаратами платины, отношение рисков (ОР) наступления смерти при применении авелумаба в качестве поддерживающей терапии 1-й линии по сравнению с плацебо составило 0,77 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,92) [2]. В другой клинической ситуации у пациентов с мр/мУК при применении пембролизумаба в качестве терапии 2-й линии ОР наступления смерти по сравнению с ХТ составило 0,71 (95 % ДИ 0,59–0,86) [3], а при использовании атезолизумаба – 0,82 (95 % ДИ 0,71–0,94) [4].

До настоящего момента в литературе нет ответа на вопрос, как применение ИКТ влияет на ключевые показатели федерального онкопроекта – смертность

от новообразований (в том числе злокачественных) и одногодичную летальность.

Цель исследования – оценка влияния применения современных ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/мУК на смертность от ЗНО в России.

Материалы и методы

Характеристика и численность целевой популяции пациентов

В исследовании участвовали взрослые больные мр/мУК, которым показана ХТ с использованием препаратов платины.

Метод определения численности целевой популяции пациентов представлен на рис. 1. При этом учитывался только рак мочевого пузыря (РМП), на который приходится до 90 % всех случаев уротелиальной карциномы (УК) [5]. Данное ограничение объясняется отсутствием статистических данных о заболеваемости другими видами УК в России.

В 2021 г. было зарегистрировано 14 352 новых морфологически подтвержденных случая РМП [6]. Согласно данным литературы, к УК относится до 90 % случаев РМП [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями [7] пациентам с немышечно-инвазивным раком (I стадия) показана трансуретральная резекция, после которой примерно в 25 % случаев заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы [8], требующей проведения радикальной

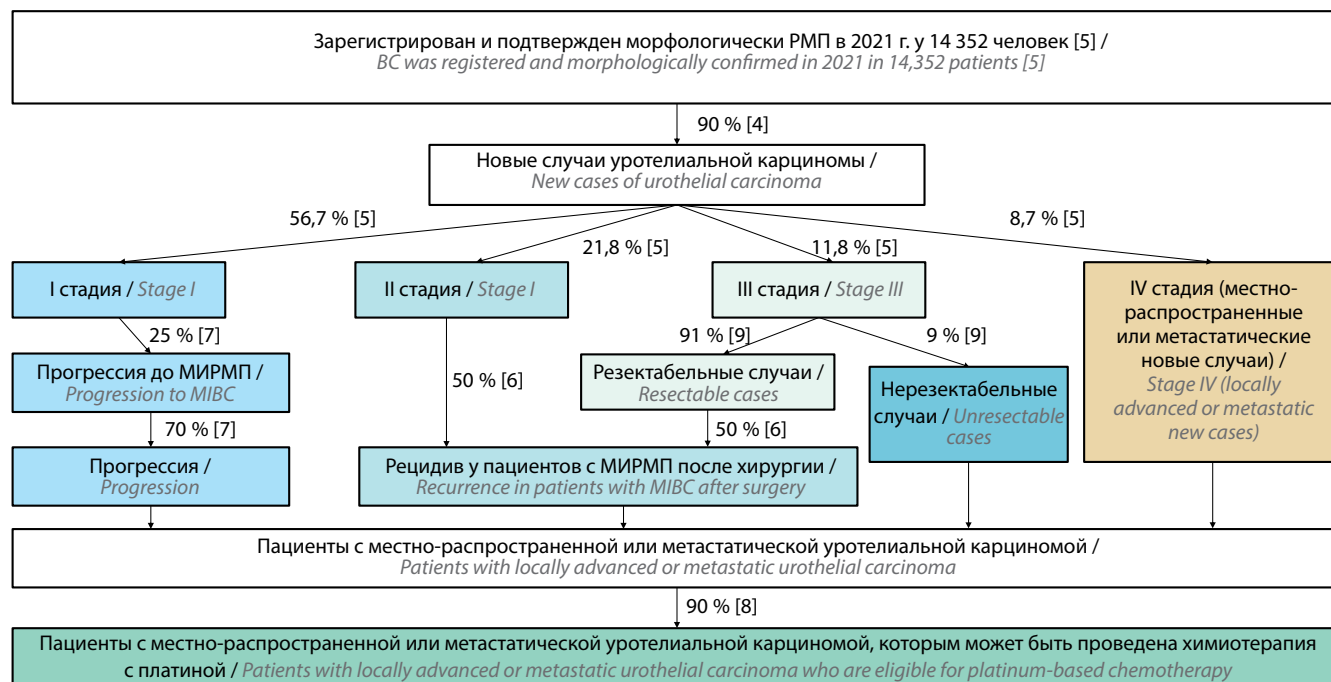


Рис. 1. Оценка численности целевой популяции пациентов. РМП – рак мочевого пузыря; МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (источник [5–10])

Fig. 1. Estimation of the size of the target patient population. BC – bladder cancer; MIBC – muscle-invasive bladder cancer (source [5–10])

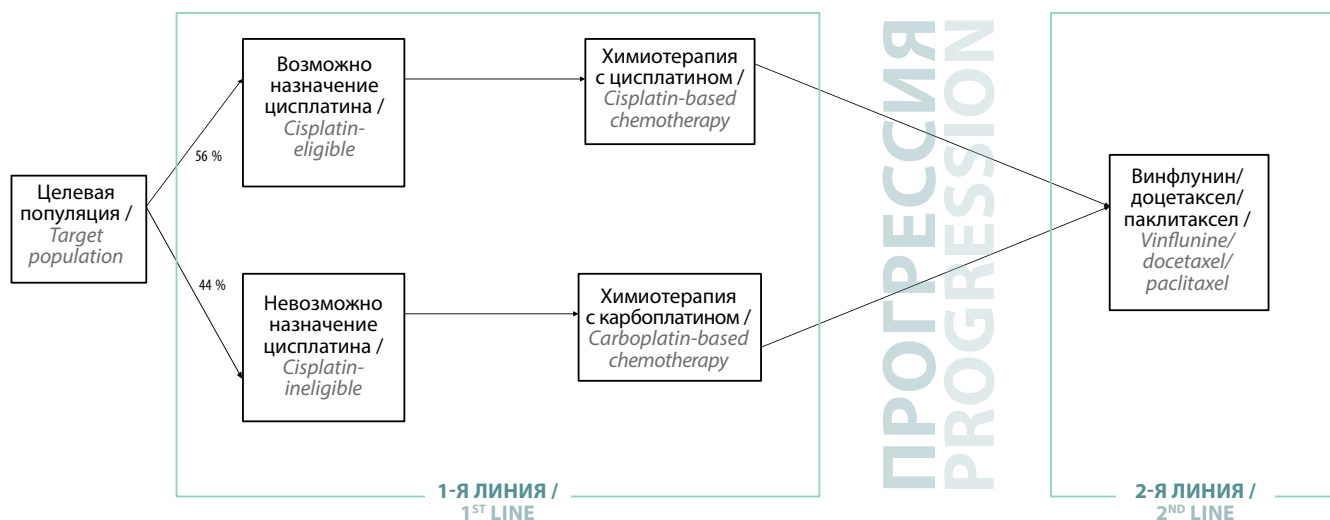


Рис. 2. Историческая практика терапии (составлено авторами)
Fig. 2. Historical therapy practice (compiled by the authors)

цистэктомии. Из них в 50–90 % (в среднем 70 %) случаев заболевание через какое-то время прогрессирует до мр/мУК [8]. Частота рецидива у больных после радикальной цистэктомии, проведенной по поводу впервые выявленного мышечно-инвазивного рака (на II–IIIa стадиях), составляет около 50 % [7].

До 90 % больных мр/мУК могут быть пролечены с использованием препаратов платины [9]. В итоге численность целевой популяции больных мр/мУК, которым показана ХТ с применением препаратов платины, в России составляет 4182 человека ежегодно.

Варианты сравнения

Для достижения цели исследования — оценки влияния современных ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/мУК — в качестве 1-го варианта сравнения была выбрана историческая практика ведения таких больных, в которой ИКТ не применялись (рис. 2). В рамках исторической практики терапии предполагалось, что все пациенты получают в 1-й линии либо цисплатин, либо карбоплатин (в обоих случаях в комбинации с гемцитabiном), при этом для распределения пациентов между вариантами ХТ с платиной была использована экспертная оценка [9]. При прогрессировании у всех живых пациентов предполагалось применение винфлунина, доцетаксела или паклитаксела.

В качестве 2-го варианта сравнения рассматривалась текущая практика терапии целевой популяции больных с применением атезолизумаба или пембролизумаба (у части пациентов с PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10 , имеющих противопоказание к цисплатину), а также атезолизумаба, пембролизумаба или ниволумаба во 2-й линии терапии у части больных без применения ИКТ в анамнезе (рис. 3). Частота PD-L1 ≥ 5 % или CPS ≥ 10 (30 %) была оценена

на основании характеристик пациентов из рандомизированных клинических исследований IMvigor210 [11], IMvigor211 [4], KEYNOTE-052 [3], CheckMate 275 [12]. Частоту назначений препаратов в 1-й и 2-й линиях терапии определяли на основании материалов IPSOS о реальной практике лечения пациентов в рассматриваемой клинической ситуации. Для получения данных по 2-й линии в 2021 г. был проведен опрос среди врачей, лечивших суммарно 127 пациентов. Данные для 1-й линии были получены в 2021 г. в ходе опроса врачей, лечивших 650 пациентов.

Наконец, в 3-м варианте сравнения изучалось применение авелумаба в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины (при условии отсутствия признаков прогрессирования после завершения ХТ), а также атезолизумаба, пембролизумаба или ниволумаба у всех больных с рефрактерностью к препаратам платины, доживших до 2-й линии терапии (предлагаемая практика терапии) (рис. 4). Для определения доли пациентов, которые могут приступить к поддерживающей терапии авелумабом (у которых заболевание не прогрессирует по завершении 4–6 циклов ХТ с платиной), были использованы данные литературы о выживаемости без прогрессирования на фоне лечения препаратами платины по истечении 4–6 циклов терапии в исследованиях IMvigor130 (в группе карбоплатина) [13] и H. von der Maase и соавт. [14] для группы цисплатина. В итоге после цисплатина авелумаб может быть назначен 74 % пациентов, после карбоплатина — 81 %.

Во всех случаях режимы использования лекарственных средств соответствовали клиническим рекомендациям [7] и инструкциям по их медицинскому применению.

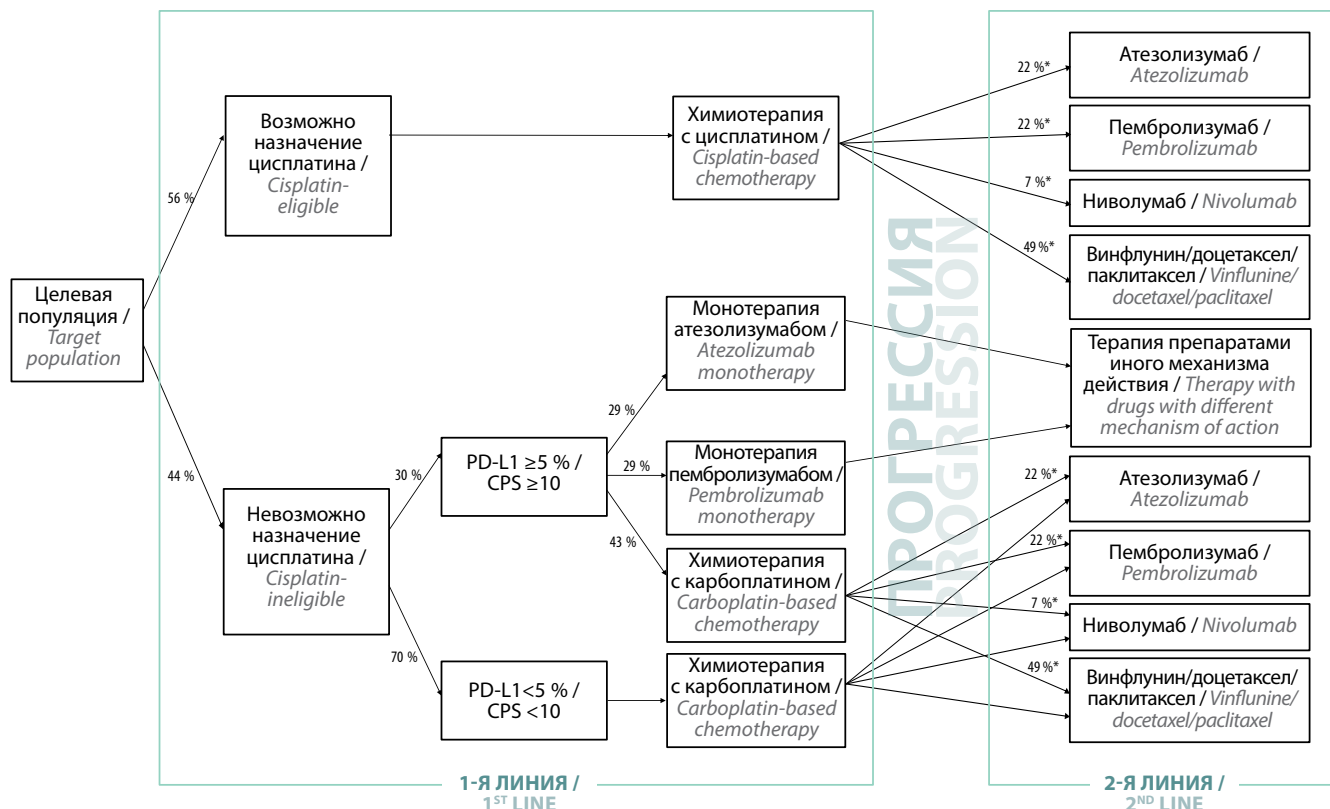


Рис. 3. Текущая практика терапии (составлено авторами). *От числа приступающих к терапии
Fig. 3. Current therapy practice (compiled by the authors). *Relative to the number of individuals starting therapy

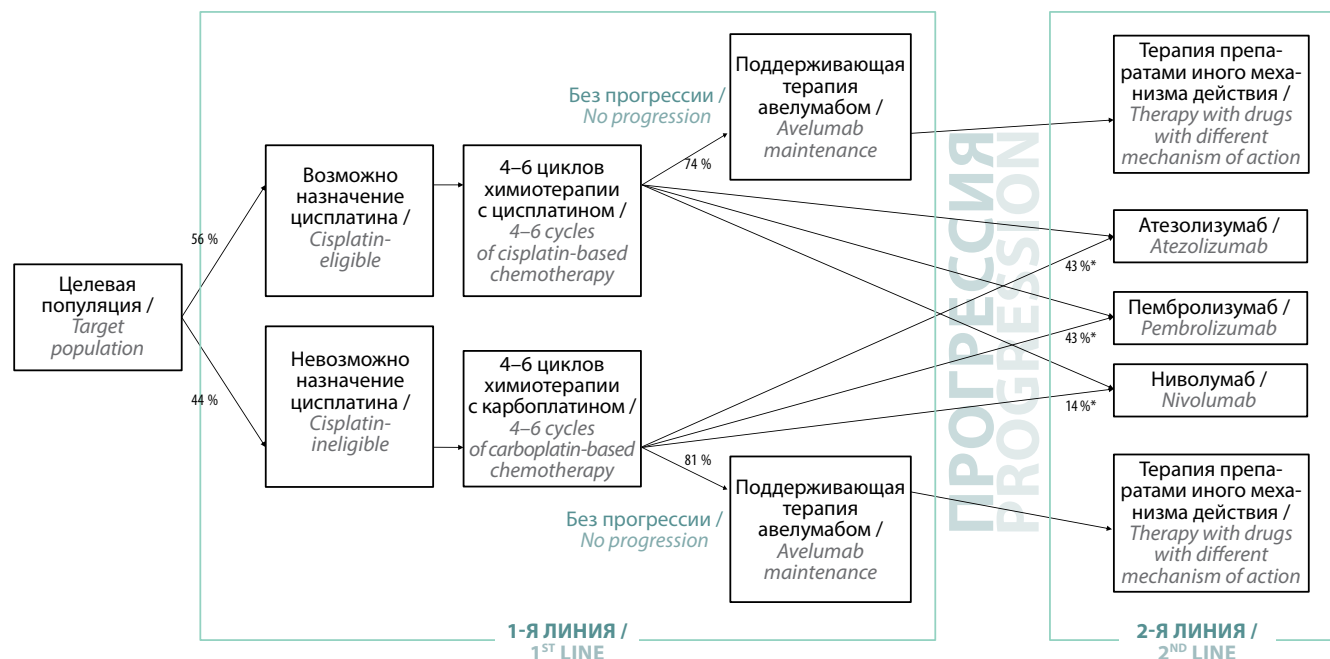


Рис. 4. Предлагаемая практика терапии (составлено авторами). *От числа приступающих к терапии
Fig. 4. Proposed therapy practice (compiled by the authors). *Relative to the number of individuals starting therapy

Оценка общей выживаемости пациентов

Поскольку каждый из вариантов сравнения представляет собой последовательность применения различных лекарственных препаратов с определенной частотой, для проведения исследования потребовалось моделирование общей выживаемости больных при использовании рассматриваемых альтернатив.

Для этого была разработана математическая модель, основанная на данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в клинических исследованиях рассматриваемых препаратов (табл. 1). Горизонт моделирования составлял 3 года, шаг моделирования — 1 мес.

Для всех вариантов сравнения модель состоит из 2 блоков: 1-я и 2-я линии терапии, в каждой из которой применяются соответствующие лекарственные препараты с определенной частотой (рис. 5). Варианты 1-й и 2-й линий терапии, а также частота их назначения представлены ранее на рис. 2–4.

Все пациенты начинают 1-ю линию терапии, длительность которой в модели соответствует медиане выживаемости без прогрессирования в клиническом исследовании соответствующего лекарственного препарата, за исключением препаратов платины перед назначением авелумаба, которые применяются в течение 4–6 циклов терапии (см. табл. 1).

Таблица 1. Данные об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для различных вариантов терапии, использованных в исследовании
Table 1. Overall survival and progression-free survival for different therapies used in the study

Линия терапии Line of therapy	Вариант терапии Option		Длительность терапии (медиана выживаемости без прогрессирования), мес Therapy duration (median progression-free survival), months	Источник данных о длительности терапии Source of therapy duration data	Источник данных об общей выживаемости Source of overall survival data
1-я 1 st	Цисплатин + гемцитабин Cisplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to avelumab	4,6	Расчет* Calculation*	Н. von der Maase и соавт., 2005 [14] H. von der Maase et al., 2005 [14]
		Без авелумаба Without avelumab	7,7	Н. von der Maase и соавт., 2005 [14] H. von der Maase et al., 2005 [14]	
	Карбоплатин + гемцитабин Carboplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to avelumab	3,5	Расчет* Calculation*	EORTC-30986 [15]
		Без авелумаба Without avelumab	5,8	EORTC-30986 [15]	
	Поддерживающая терапия авелумабом Avelumab maintenanc	После цисплатина After cisplatin	5,7	JAVELIN Bladder 100 [16]	JAVELIN Bladder 100** [2]
		После карбоплатина After carboplatin	3,7	JAVELIN Bladder 100 [16]	JAVELIN Bladder 100** [2]
	Атезолизумаб Atezolizumab		4,1***	IMvigor210 [11]	
	Пембролизумаб Pembrolizumab		4,9***	KEYNOTE-052 [3]	
2-я 2 nd	Атезолизумаб Atezolizumab		2,1	IMvigor211 [4]	
	Пембролизумаб Pembrolizumab		2,1	KEYNOTE-045 [3]	
	Ниволумаб Nivolumab		2,0	CheckMate 275 [12]	CheckMate 275 [17]
	Винфлунин/доцетаксел/паклитаксел Vinflunine/docetaxel/paclitaxel		4,0	IMvigor211 [4]	

*Расчетное значение для 5 циклов (среднее для 4–6 циклов с учетом длительности цикла для рассматриваемого варианта терапии).

**В финальных материалах по рандомизированному клиническому исследованию JAVELIN Bladder 100 [2] данные по общей выживаемости включают период как химиотерапии (с цисплатином или карбоплатином), так и поддерживающей терапии авелумабом, поэтому данные были скорректированы с учетом соответствующей длительности приема химиотерапии.

***Соответственно для популяций с PD-L1 $\geq 5\%$ (в случае атезолизумаба) и CPS ≥ 10 (в случае пембролизумаба).

*Calculated value for 5 cycles (mean of 4–6 cycles taking into account cycle duration for the considered therapy type).

**In the final report from the randomized clinical trial JAVELIN Bladder 100 [2], overall survival included both chemotherapy period (with cisplatin or carboplatin) and avelumab maintenance, therefore the data was corrected taking into account duration of chemotherapy.

***For populations with PD-L1 $\geq 5\%$ (in case of atezolizumab) and CPS ≥ 10 (in case of pembrolizumab), respectively.

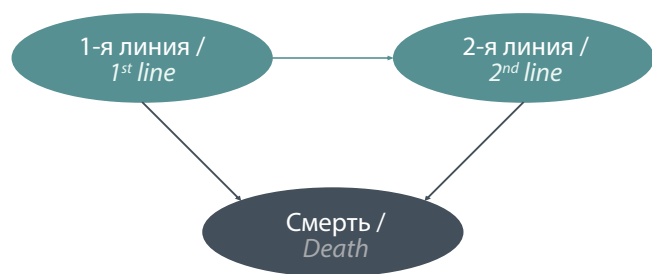


Рис. 5. Математическая модель (составлено авторами)
Fig. 5. Mathematical model (compiled by the authors)

После этого пациенты, у которых не развился рецидив во время курса ХТ, в предлагаемой практике переходили на лечение авелумабом. Во время терапии любым препаратом пациенты могут умереть; вероятность смерти оценивали на основе данных об общей выживаемости в исследовании соответствующего лекарственного препарата.

После завершения терапии 1-й линии и прогрессирования заболевания выжившие больные, не получавшие ИКТ в 1-й линии, переходили на 2-ю линию терапии, длительность которой соответствовала медиане выживаемости без прогрессирования, а смертность —

общей выживаемости больных при применении данного препарата в соответствующем исследовании (см. табл. 1).

На 2-ю линию терапии также переходили пациенты, у которых развилась рефрактерность к платине и которым в предлагаемой практике невозможно назначение авелумаба. После назначения ИКТ в 1-й линии терапии последующие линии лечения отдельно не моделировали; смертность таких больных оценивали на основе данных об общей выживаемости в исследованиях 1-й линии терапии.

Долю пациентов, находящихся вне состояния «смерть», принимали за оценку общей выживаемости больных в исторической, текущей и предлагаемой практиках терапии.

Оценка затрат

При оценке расходов учитывали затраты только на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами. Расходы оценивали в соответствии с режимами применения, указанными в клинических рекомендациях [7], и ценами, определенными на основании Государственного реестра предельных отпускных цен и средних цен в рамках государственных закупок (для винфлунина) (табл. 2).

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов (составлено авторами)
Table 2. Drug prices (compiled by the authors)

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Цена (с налогом на добавленную стоимость), руб. Price (with value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Авелумаб Avelumab	49 800,00	54 780,0	20 мг/мл, 10 мл 20 mg/mL, 10 mL
Цисплатин Cisplatin	76,56	84,2	1 мг/мл, 10 мл 1 mg/mL, 10 mL
Гемцитабин Gemcitabine	699,05	768,9	200 мг, № 1 200 mg, No. 1
Карбоплатин Carboplatin	354,92	390,4	10 мг/мл, 5 мл, № 1 10 mg/mL, 5 mL, No. 1
Атезолизумаб Atezolizumab	215 930,09	237 523,1	1200 мг/20 мл, № 1 1200 mg/20 mL, No. 1
Пембролизумаб Pembrolizumab	135 605,30	149 165,8	25 мг/мл, 4 мл, № 1 25 mg/mL, 4 mL, No. 1
Ниволумаб Nivolumab	31 076,23	34 183,9	10 мг/мл, 4 мл, № 1 10 mg/mL, 4 mL, No. 1
	77 691,35	85 460,5	10 мг/мл, 10 мл, № 1 10 mg/mL, 10 mL, No. 1
Доцетаксел Docetaxel	2482,94	2731,2	10 мг/мл, 2 мл, № 1 10 mg/mL, 2 mL, No. 1
Паклитаксел Paclitaxel	2213,39	2434,7	6 мг/мл, 5 мл, № 1 6 mg/mL, 5 mL, No. 1
Винфлунин Vinflunine	15 390,52	16 929,6	25 мг/мл, 2 мл, № 1 25 mg/mL, 2 mL, No. 1

Примечание. Цены рассчитаны как медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре предельных отпускных цен (с учетом удаления дублирующих записей). Цена винфлунина определена как средняя цена в рамках государственных закупок.
Note. Prices are calculated as median registered prices in the National Registry of Maximal Selling Prices (with removed duplicates). Vinflunine price was determined as mean price within the state procurement system.

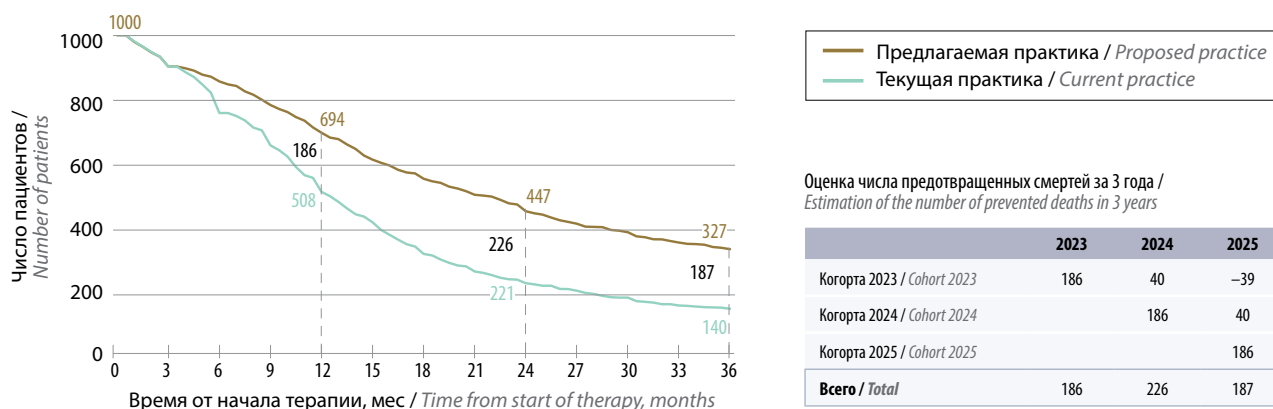


Рис. 6. Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных (расчеты авторов)
Fig. 6. Diagram of the contribution of an innovative drug to reduction of mortality from neoplasms, including malignant tumors (calculated by the authors)

Оценка вклада в снижение смертности и одногодичной летальности

Для оценки числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней) при использовании ИКТ применяли ранее предложенный метод [18, 19]. При этом число сохраненных жизней оценивали для случая перехода от исторической практики (без использования данных препаратов) к текущей (использование атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба у части подходящих пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии в соответствии с частотой их назначений в реальной практике), а также от текущей к предлагаемой (с использованием авелумаба в качестве поддерживающей терапии у всех больных без рефрактерности к платине, а также атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба во 2-й линии при развитии рефрактерности). Как и прежде, горизонт анализа составил 3 года (2023–2025 гг.).

Метод основывается на данных об оценке численности целевой популяции пациентов и общей выживаемости при использовании сравниваемых альтернатив. Для ее иллюстрации предположим, что ежегодно к терапии могут приступить 1000 пациентов (рис. 6). С учетом оценки общей выживаемости для соответствующего варианта практики (доля пациентов, находящихся вне состояния «смерть») можно определить, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца 1-го года: 694 пациента в рамках предлагаемой практики с использованием авелумаба, 508 пациентов в когорте получающих терапию с применением других ИКТ в рамках текущей практики. Таким образом, число предотвращенных смертей за 1-й год составит $694 - 508 = 186$ случаев.

К концу 2-го года в данной когорте больных будут живы 447 человек при применении терапии авелума-

бом в соответствии с предлагаемой практикой и 221 человек при терапии с использованием других ИКТ в соответствии с текущей практикой, т. е. в первом случае за 2-й год умрут $694 - 447 = 247$ человек, во втором случае за 2-й год умрут $508 - 221 = 287$ человек. Таким образом, число предотвращенных смертей за 2-й год составит $287 - 247 = 40$ случаев. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой у больных, которые приступили к терапии во 2-й год, — 186 случаев. В результате всего за 2-й год число предотвращенных смертей составит $40 + 186 = 226$ случаев.

Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет, а также для сравнения текущей практики с использованием атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба и исторической практики без применения ИКТ.

Для оценки вклада от использования современных препаратов для лечения УК в достижение целей федерального онкопроекта по снижению смертности населения от ЗНО (в процентах) общее число сохраненных жизней при переходе от одной практики к другой было разделено на число смертей, которые необходимо предотвратить в 2023–2025 гг. (относительно 2021 г.), чтобы достичь целей федерального онкопроекта*: 4670 случаев в 2023 г. и 7075 случаев ежегодно в 2024 и 2025 гг.

Наконец, для оценки вклада в показатель одногодичной летальности учитывали снижение смертности в когорте пациентов, выявленных не более года назад (1266 из 4182 человек). Оценку проводили в сравнении с фактическими показателями летальности на 1-м году с момента установления диагноза для всех ЗНО и для РМП по состоянию на 2021 г. по данным [6].

*При этом использовали скорректированные целевые значения показателя смертности на 2023–2024 гг., аналогичные представленным в работе Н.А. Авксентьева и соавт. [19] (коррекция необходима, так как цель по смертности от ЗНО, установленная на 2024 г., на уровне России фактически достигнута в 2021 г.).

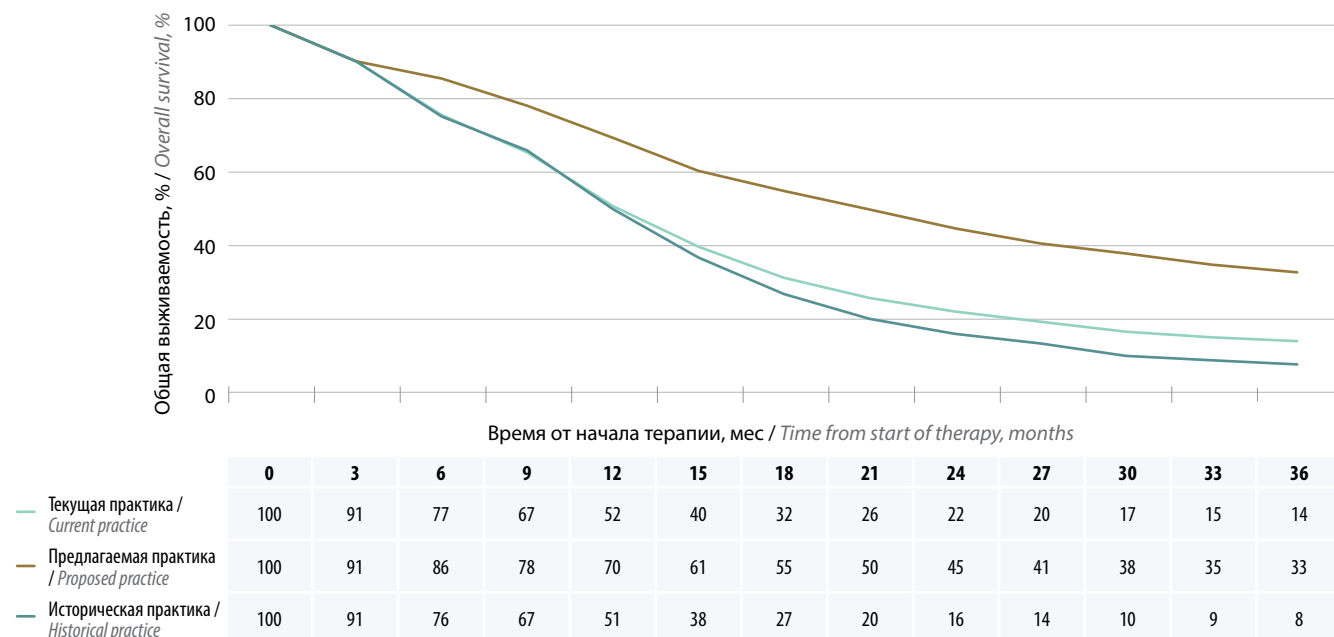


Рис. 7. Прогноз общей выживаемости пациентов, получающих терапию в соответствии с рассматриваемыми практиками лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (расчеты авторов)

Fig. 7. Overall survival prediction for patients receiving therapy in accordance with the considered treatment practices for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (calculated by the authors)

Анализ чувствительности

В работе проведен анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к использованию авелумаба в качестве поддерживающей терапии (по сравнению с текущей практикой терапии) к изменениям основных предпосылок модели: длительности терапии и эффективности рассматриваемых препаратов по критерию общей выживаемости, частоты назначений препаратов в реальной практике, численности целевой популяции пациентов, а также доли пациентов, переводимых на терапию с использованием авелумаба (в базовом варианте — 100 % от пациентов без рефрактерности к платине).

Результаты

Общая выживаемость

Результаты оценки общей выживаемости пациентов в рассматриваемых вариантах терапии представлены на рис. 7. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается у пациентов, получающих терапию с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой (медиана общей выживаемости около 20,8 мес с момента начала терапии платиной), наихудший — у пациентов, получающих терапию без применения ИКТ в соответствии с исторической практикой (медиана общей выживаемости около 12 мес). Медиана общей выживаемости в случае использования других ИКТ в рамках текущей практики составляет 12,4 мес.

К концу 3-го года общая выживаемость при терапии мр/мУК с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой составляет 33 %, с применением других ИКТ в соответствии с текущей практикой — 14 %, без ИКТ в соответствии с исторической практикой — 8 %.

Оценка числа сохраненных жизней и снижения одногодичной летальности

Согласно полученным оценкам, переход к использованию атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба у части пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии (к текущей практике лечения) за 3 года позволяет сохранить 553 жизни, или предотвратить от 0,7 до 3,7 % смертей для достижения целей федерального онкопроекта (табл. 3).

Использование авелумаба у данных больных за такой же период дополнительно позволит сохранить в 4,5 раза больше жизней: в дополнение к 553 случаям может быть предотвращено до 2506 случаев смерти, что составляет от 11,1 до 16,6 % необходимого снижения смертности для достижения целей федерального онкопроекта (см. табл. 3).

Еще большие различия проявляются при анализе вклада использования рассматриваемых препаратов в сокращение одногодичной летальности: применение авелумаба может позволить снизить данный показатель с 13,8 до 12,1 % для РМП и с 20,3 до 20,25 % для всех

ЗНО, в то время как вклад от использования других ИКТ является незначительным (табл. 4).

Оценка дополнительных затрат и стоимости 1 сохраненной жизни

Стоимость терапии целевой популяции больных мр/мУК в исторической практике оценивается в 2287 млн руб. в год. В текущей практике при использовании у части подходящих пациентов ИКТ в 1-й и 2-й линиях терапии расходы на лечение тех же пациентов увеличились на 53 %, или 1217 млн руб. в год, и составляют 3504 млн руб. Переход к терапии с использованием авелумаба потребует дополнительно 5029 млн руб. в год (рис. 8).

С учетом оценок числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании при

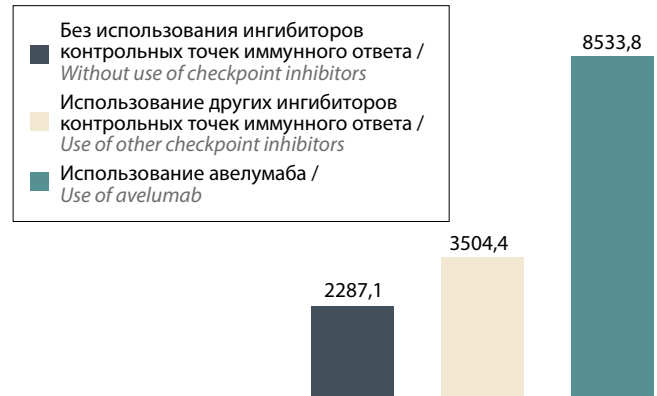


Рис. 8. Сравнение годовых расходов бюджета, млн руб. (расчеты авторов)

Fig. 8. Comparison of annual budget spending, millions of rubles (calculated by the authors)

Таблица 3. Оценка числа предотвращенных смертей и вклада в достижение целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (федерального онкопроекта) (составлено авторами)

Table 3. Estimation of the number of prevented deaths and contribution to the target values of the Fight against Oncological Diseases federal project (federal oncoproject) (compiled by the authors)

Год Year	Число смертей, которые необходимо предотвратить относительно 2021 г. для достижения цели федерального онкопроекта Number of deaths that must be prevented relative to 2021 to achieve the target of the federal oncoproject	Переход от текущей практики к предлагаемой практике Transition from the current practice to the proposed practice		Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution to the target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution to the target value
2023	4670	777	16,6	34	0,7
2024	7075	946	13,4	254	3,6
2025	7075	783	11,1	265	3,7
Всего Total		2506		553	

Таблица 4. Оценка изменения одногодичной летальности (расчеты авторов, данные [6])

Table 4. Estimation of the changes in one-year mortality (calculated by the authors, data [6])

Злокачественное новообразование Malignant tumor	Одногодичная летальность (факт 2021 г.), % One-year mortality (factual in 2021), %	Переход от текущей практики к предлагаемой практике Transition from the current practice to the proposed practice		Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice	
		Одногодичная летальность, % One-year mortality, %	Изменение, п.п. Change, p.p.	Одногодичная летальность, % One-year mortality, %	Изменение, п.п. Change, p.p.
Все злокачественные новообразования All malignant tumors	20,300	20,252	−0,05	20,298	−0,002
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	13,800	12,120	−1,680	13,726	−0,074

Примечание. П.п. — процентные пункты.

Note. P.p. — percentage points.

Таблица 5. Оценка стоимости 1 сохраненной жизни (расчеты авторов)

Table 5. Estimation of the cost of 1 saved life (calculated by the authors)

Год Year	Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice			Переход от текущей практики к использованию авелумаба Transition from the current practice to avelumab use		
	Число сохраненных жизней, <i>n</i> Number of saved lives, <i>n</i>	Дополнительные затраты, млн руб. Additional costs, millions of rubles	Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. Cost of 1 saved life, millions of rubles	Число сохраненных жизней, <i>n</i> Number of saved lives, <i>n</i>	Дополнительные затраты, млн руб. Additional costs, millions of rubles	Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. Cost of 1 saved life, millions of rubles
2023	34	1217	35,8	777	5029	6,5
2024	254	1217	4,8	946	5029	5,3
2025	265	1217	4,6	783	5029	6,4
2023–2025	553	3652	6,6	2506	15 088	6,0

переходе от варианта отсутствия использования ИКТ (исторической практики) к применению атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба у части больных в 1-й и 2-й линиях терапии (текущей практики) и от использования данных ИКТ (текущей практики) к применению авелумаба (предлагаемой практике) была определена стоимость 1 сохраненной жизни (табл. 5). В среднем за 3 года стоимость 1 сохраненной жизни при переходе от исторической практики к использованию других ИКТ

составляет 6,6 млн руб., в то время как при переходе от текущей практики к применению авелумаба — 6,0 млн руб.

Анализ чувствительности

Наибольшее влияние на число предотвращенных смертей при переходе от текущей к предлагаемой практике оказывают предпосылки относительно доли пациентов, переводимых на терапию авелумабом, и численности целевой популяции пациентов (рис. 9).



Рис. 9. Результаты анализа чувствительности числа предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к использованию авелумаба (расчеты авторов). ОВ — общая выживаемость

Fig. 9. Results of the sensitivity analysis for the number of prevented deaths in 3 years due to transition to avelumab use (calculated by the authors). OS — overall survival

Прочие параметры модели практически не влияют на полученные оценки, что позволяет говорить о высокой устойчивости данных результатов.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют судить о существенном потенциальном вкладе применения авелумаба для лечения взрослых пациентов с мр/мУК в условиях Российской Федерации в снижение смертности от ЗНО и одногодичной летальности на национальном уровне.

Применение авелумаба только по одному рассматриваемому показанию способно внести вклад до 16 % в достижение цели по снижению смертности, предусмотренной федеральным онкопроектом. При этом обеспечение достижения подобного вклада требует дополнительно около 5 млрд руб. в год, или 4 % от общего объема средств (140 млрд руб. в год), заложенных на реализацию проекта.

Несмотря на то что использование авелумаба для терапии целевой популяции больных требует большего объема финансирования, чем сегодня расходуется в текущей практике, эффект от каждого потраченного рубля оказывается больше, чем в случае других ИКТ, так как стоимость 1 сохраненной жизни при переходе на лечение авелумабом на 9 % ниже, чем при переходе от исторической практики к нынешней.

Стоит отметить, что метод, который мы предложили в рамках настоящего исследования, имеет определенные ограничения, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Во-первых, в литературе отсутствуют данные о прямых сравнениях рассматриваемых комплексных альтернатив лечения больных мр/мУК в 1-й и 2-й линиях терапии; сравниваются лишь отдельные терапевтические опции в рамках определенных клинических ситуаций. Вследствие этого для проведения настоящего исследования потребовалось разработать модель общей выживаемости больных при использовании различных подходов к лечению мр/мУК в 1-й и 2-й линиях. Необходимо учитывать, что оценки, полученные в ходе моделирования, уступают в точности и надежности прямым сравнениям, однако проведение прямого сравнения рассматриваемых комплексных подходов не представляется возможным.

Следует также отметить, что для моделирования длительности терапии и выживаемости пациентов использовались данные зарубежных клинических исследований и зарубежной реальной клинической практики. В условиях системы здравоохранения России

выводы, полученные в ходе зарубежных исследований, не всегда могут быть применимы.

Во-вторых, при оценке численности больных мы предполагали, что терапия 1-й и 2-й линий может быть назначена всем живым пациентам. При этом есть данные, показывающие, что доля больных метастатической УК, получивших 1 линию терапии, в России составляет только 22,8 %, 2 линии — 12,2 % [20] (по сравнению с 100 и 71–81 % в зависимости от варианта терапии 1-й линии в условиях текущей практики, заложенными в нашу модель). Учет данных особенностей приведет к тому, что абсолютные значения числа предотвращенных случаев смерти и дополнительных затрат снизятся, однако их соотношения (стоимость 1 сохраненной жизни) останутся неизменными.

Наконец, при оценке численности целевой популяции мы учитывали только РМП, так как в статистических материалах [6] представлены данные только по этому заболеванию. Однако в соответствии с данными литературы РМП составляет 90 % всех случаев УК, в свою очередь, уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей встречается крайне редко [21].

Заключение

Ежегодно в России до 4182 пациентов с мр/мУК могут приступить к терапии препаратами платины.

По сравнению с исторической практикой использование пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у части данных больных в соответствии с реальной частотой назначений позволяет на горизонте 3 лет снизить смертность от ЗНО на 553 случая, что составляет от 0,7 до 3,7 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей федерального онкопроекта.

За тот же период применение авелумаба позволит дополнительно сохранить 2506 жизней, что эквивалентно вкладу в размере от 11,1 до 16,6 % необходимого снижения смертности для достижения целей федерального онкопроекта. При этом одногодичная летальность от РМП снизится с 13,8 до 12,1 %, а для всех ЗНО — с 20,3 до 20,25 %.

Стоимость 1 сохраненной жизни в случае использования авелумаба составляет 6,0 млн руб., что на 9 % ниже стоимости 1 сохраненной жизни при применении других ИКТ — 6,6 млн руб.

Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения мр/мУК ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от ЗНО в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства России от 31.03.2021 № 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Resolution of the Government of the Russian Federation No. 512 dated 31.03.2021 "Amendments to the State Program of the Russian Federation "Development of healthcare". (In Russ.).
2. Sridhar S.S., Powles T., Gupta S. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy, rapy. 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (February 16–18, 2023). San Francisco, CA, 2023, 21 p.
3. Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):289–99. DOI: 10.1016/elsevier_cm_policy
4. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11.
5. Котенко Д.В. Применение иммуноонкологических препаратов в лечении местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря в качестве моно- и комбинированной терапии (обзор клинических исследований). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2019;8(6):466–70. Kotenko D.V. The use of cancer immunology drugs as mono- and combined therapy for locally advanced and metastatic bladder cancer (a review of clinical trials). *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2019;8(6):466–70. (In Russ.).
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
7. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2020. Доступно по: https://cg.minzdrav.gov.ru/recommend/11_2 (дата обращения 20.05.2023). Clinical Guidelines. Bladder cancer, 2020. Available at: https://cg.minzdrav.gov.ru/recommend/11_2 (accessed on 20.05.2023). (In Russ.).
8. Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С. и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека. *Онкоурология* 2021;17(3):130–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139 Startsev V.Yu., Balashov A.E., Merzlyakov A.S. et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):130–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
9. Калпинский А.С. РМП: иммунотерапия для всех? Доступно по: <https://roou.ru/blog/rmp-immunoterapiya-dlya-vseh/> (дата обращения 20.05.2021). Kalpinsky A.S. Bladder cancer: immunotherapy for all? Available at: <https://roou.ru/blog/rmp-immunoterapiya-dlya-vseh/> (accessed on 20.05.2021). (In Russ.).
10. David K.A., Milowsky M.I., Ritchey J. et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451–4.
11. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76.
12. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
13. Galsky M.D., Arranz Arijia J.Á., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0
14. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8.
15. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191.
16. Powles T., Park S.H., Caserta C. et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3486–92. DOI: 10.1200/JCO.22.01792
17. Galsky M.D., Sacci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
18. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии* 2021;67(6):768–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776 Avksentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2021;67(6):768–76. (In Russ.).
19. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вопросы онкологии* 2023;69(2):538–48. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548 Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project "Cancer control". *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(2):538–48. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
20. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. *Онкоурология* 2021;17(3):102–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109 Tsimafeiyev I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V. et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109

21. Ищенко К.Б. Эпидемиология, клиника и диагностика уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника: современное состояние проблемы. Злокачественные опухоли 2016;2(18):66–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71

Ishhenko K.B. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumours 2016;2(18):66–71. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, Б.Я. Алексеев, И.И. Андреяшкина, Ю.В. Макарова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

N.A. Avxentyev, B.Ya. Alekseev, I.I. Andreyashkina, Yu.V. Makarova: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing.

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.И. Андреяшкина / I.I. Andreyashkina: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

Конфликт интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Conflict of interest. The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Патогенный вариант гена *BRCA2* с.6341del у пациента с раком предстательной железы из Северной Осетии

М.Б. Болиева¹, О.И. Бровкина², Д.С. Ходырев², А.Г. Никитин², А.А. Епхийев¹, Л.М. Воронкова³, М.Г. Гордиев⁴

¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия — Алания; Россия, 362002 Владикавказ, ул. Зортова, 2;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682 Москва, Ореховый б-р, 28;

³БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4;

⁴ГБУЗ «Диагностический центр (Центр лабораторных исследований) Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115580 Москва, Ореховый б-р, 49, корп. 1

Контакты: Ольга Игоревна Бровкина brov.olia@gmail.com

Наследственная форма рака предстательной железы часто вызвана патогенными вариантами в генах, связанных с системой репарации повреждений ДНК. Выявление генетических aberrаций позволяет стратифицировать больных на группы для персонализации и повышения эффективности терапии. При таком подходе важно учитывать, что частота патогенных вариантов может значительно варьировать в разных этнических популяциях.

В статье представлен случай метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы у носителя наследственного патогенного варианта в гене *BRCA2* с.6341del (p.Pro2114fs). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости генетического тестирования с использованием современных методов, способных детектировать редкие варианты генов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, *BRCA2*, секвенирование нового поколения, генетическое тестирование, наследственный патогенный вариант

Для цитирования: Болиева М.Б., Бровкина О.И., Ходырев Д.С. и др. Патогенный вариант гена *BRCA2* с.6341del у пациента с раком предстательной железы из Северной Осетии. Онкоурология 2023;19(3):94–99. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-94-99>

Pathogenic *BRCA2* c.6341del gene variant in a patient with prostatic cancer from the North Ossetia

M.B. Bolieva¹, O.I. Brovkina², D.S. Khodyrev², A.G. Nikitin², A.A. Epkhiev¹, L.M. Voronkova³, M.G. Gordiev⁴

¹Republican Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia — Alania; 2 Zortova St., Vladikavkaz 362002, Russia;

²Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency; 28 Orekhovyy Bul'var, Moscow 115682, Russia;

³Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia;

⁴Diagnostic Center (Center for Laboratory Research), Moscow Healthcare Department; Build. 1, 49 Orekhovyy Bul'var, Moscow 115580, Russia

Contacts: Olga Igorevna Brovkina brov.olia@gmail.com

Hereditary form of prostate cancer is often caused by pathogenic variants in genes associated with the DNA repair system. Identification of genetic aberrations allows to stratify patients into groups for personalization and improvement of therapy effectiveness. With this approach, it is important to take into account that the frequency of pathogenic variants can vary significantly in different ethnic populations.

The article presents a case of metastatic castration-resistant prostate cancer in a carrier of hereditary pathogenic variant in the *BRCA2* gene c.6341del (p.Pro2114fs). The results support the need for genetic testing using up-to-date methods capable of detecting rare genetic variants.

Keywords: prostate cancer, *BRCA2*, next-generation sequencing, genetic testing, hereditary pathogenic variant

For citation: Bolieva M.B., Brovkina O.I., Khodyrev D.S. et al. Pathogenic *BRCA2* c.6341del gene variant in a patient with prostatic cancer from the North Ossetia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):94–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-94-99>

Введение

Известно, что патогенные варианты генов *BRCA1/2* являются частой причиной развития наследственного рака молочной железы и яичников. Тем не менее аберрации в этих генах часто вызывают повышенный риск развития и других онкологических заболеваний, например колоректального рака и рака предстательной железы (РПЖ).

Продукты генов *BRCA1/2* — основные компоненты системы репарации дефектов ДНК, они поддерживают стабильность генома в ходе клеточного цикла, обеспечивая правильное митотическое деление клеток [1]. Генетический анализ случаев РПЖ показывает, что до 60 % пациентов имеют клинически значимые молекулярные изменения в генах системы репарации дефектов ДНК [2, 3].

Показано, что патогенные варианты в генах *BRCA1/2* являются отрицательными прогностическими маркерами выживаемости пациентов с РПЖ, получавших ингибиторы передачи сигналов андрогенных рецепторов в 1-й линии терапии [4]. Кроме прогностической ценности в недавних исследованиях доказана диагностическая роль аберраций генов *BRCA1/2*: большинство случаев метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) вызвано патогенными вариантами в этих генах [2–5]. При этом наиболее высокую распространенность имеют патогенные варианты гена *BRCA2* (5,3 %) [2].

Результаты таких широкомасштабных исследований, как PROREPAIR-B, PROfound, BRCA2MEN, показывают прогностическое значение патогенных вариантов в генах системы репарации дефектов ДНК при таргетной терапии больных мКРРПЖ [6, 7]. В исследованиях продемонстрировано, что тип варианта по-разному влияет на ответ на терапию, при этом носители патогенных вариантов гена *BRCA2* имеют наибольшую чувствительность к PARP-ингибиторам.

С учетом клинического значения таких прогностических и диагностических маркеров международные руководства рекомендуют выполнение генетического тестирования пациентов с мКРРПЖ [8, 9]. Кроме этого, при наличии в семейном анамнезе РПЖ и выявлении патогенных вариантов у пациента также необходимо проводить анализ на наличие наследственных патогенных вариантов у членов его семьи.

Клинический случай

У пациента X., 68 лет, в декабре 2019 г. при обследовании в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий был выявлен повышенный уровень общего

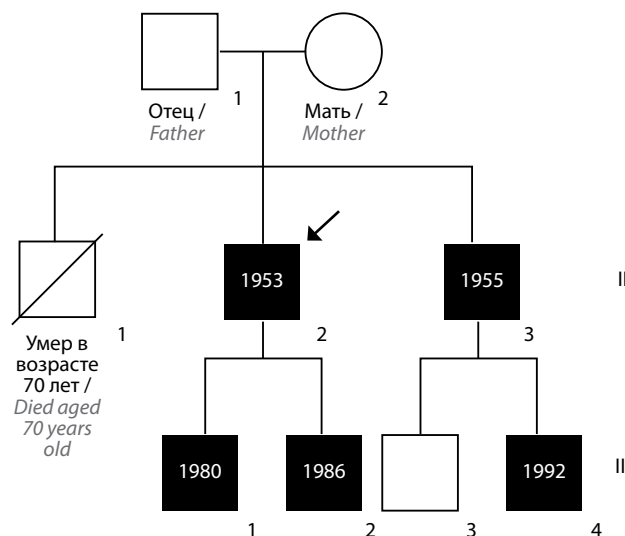


Рис. 1. Родословная пациента. Стрелкой указан пациент, черным цветом — больные метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Fig. 1. The patient's lineage. Arrow shows the patient, black marks patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

простатического специфического антигена (ПСА) — 120 нг/мл. Больной предъявлял жалобы на частое мочеиспускание и слабость.

Убрату пациента в ноябре 2017 г. был диагностирован мКРРПЖ. Впоследствии, в 2021 г., у обоих сыновей пациента и у сына брата пациента также был выявлен мКРРПЖ (рис. 1).

При пальцевом ректальном обследовании у пациента было обнаружено выраженное увеличение предстательной железы. При ультразвуковом исследовании были выявлены очаги экстрапростатического распространения с вовлечением семенных пузырьков, мочевого пузыря, устья правого и левого мочеточников (рис. 2).

Данные трансректальной игольчатой биопсии под ультразвуковым контролем (от 05.12.2019) подтвердили наличие аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5). Результаты иммуногистохимического исследования показали положительное окрашивание на Ki-67 и ПСА. При остеосцинтиграфии метастазы в костях не обнаружены.

Пациенту установлен диагноз мКРРПЖ стадии T4N1M0 по классификации Всемирной организации здравоохранения.

Больному была назначена антиандрогенная терапия гозерелином в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней. На фоне терапии уровень ПСА снизился до 35,16 нг/мл.



Рис. 2. Ультразвуковое исследование (декабрь, 2019 г.)

Fig. 2. Ultrasound exam (December 2019)

По результатам компьютерной томографии (рис. 3) и магнитно-резонансной томографии (рис. 4) органов малого таза (от 13.08.2020) была отмечена инвазия опухоли в пищевод. Анализ на ПСА показал положительную динамику (41,7 нг/мл).

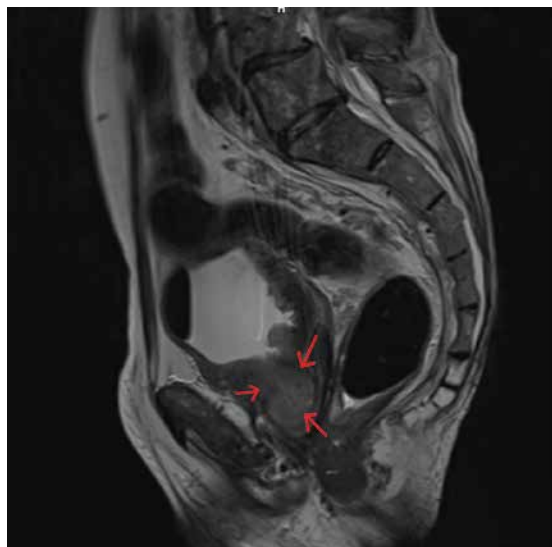


Рис. 3. Компьютерная томограмма (август, 2020 г.)

Fig. 3. Computed tomogram (August 2020)

С учетом повышения уровня ПСА была рекомендована смена линии терапии. Больному назначена химиотерапия доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно. После 3 курсов лечения уровень ПСА составил 11 нг/мл.

У пациента 18.01.2021 было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде увеличения уровня ПСА до 59 нг/мл. Врач-онколог назначил пациенту и его родственникам генетический анализ, включающий панель генов, ассоциированных с наследственными онкологическими заболеваниями.



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма (август, 2020 г.)

Fig. 4. Magnetic resonance imaging (August 2020)

Генетический анализ. Из образцов цельной крови выделяли 100 нг геномной ДНК с помощью набора DNA Blood Mini QIAcube Kit (Qiagen, Нидерланды).

Обогащение мишеней, секвенирование и анализ проводили, как описано ранее [10, 11], с небольшими изменениями. Для подготовки библиотеки и ферментативной фрагментации ДНК использовали набор KAPA HyperPlus (Roche, Швейцария), ДНК фрагментировали до размера 150–200 пар нуклеотидов (п.н.). Концентрацию ДНК в библиотеке измеряли на Qubit (Thermo Fisher Scientific, США) по инструкции производителя, наличие димеров праймеров оценивали с помощью набора Agilent High Sensitivity DNA Kit (Agilent, США), оптимальная длина



Рис. 5. Изображение патогенного варианта *BRCA2* с.6339delC (p.Pro2114fs) в геномном браузере IGV
Fig. 5. Pathogenic *BRCA2* с.6339delC (p.Pro2114fs) variant in IGV genomic browser

фрагмента с адаптером 290–330 п.н. Далее библиотеки объединяли и гибридизовали с набором SeqCap EZ Choice (Roche, Швейцария) в соответствии с рекомендациями производителя. Гибридизацию проводили при температуре +47 °C в течение 16 ч. Для обогащения использовали набор SeqCap Capture, а амплификацию выполняли с применением набора KAPA HiFi HS MasterMix (Roche, Швейцария). Секвенирование осуществляли на платформе MiSeq (Illumina, США).

Поиск нуклеотидных вариантов проводили с помощью GATK HaplotypeCaller, Strelka2 и FreeBayes. Консенсусный файл VCF обрабатывали в программе SnpSift (глубина чтения более 10) и аннотировали с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR и Alamut Batch.

У пробанда был выявлен патогенный вариант гена *BRCA2* с.6341del (p.Pro2114fs) (по номенклатуре HGVS) (рис. 5). Этот вариант расположен в экзоне 11 и вызывает сдвиг рамки считывания с потерей функции в положении Pro2114 белка *BRCA2*. Глубина прочтения составила 42, аллельный баланс — 0,48.

Результаты секвенирования нового поколения (NGS) для пробанда были подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Хроматограмма представлена на рис. 6.

NGS-анализ генома сыновей пробанда, брата пробанда и сына брата также выявил у них носительство варианта с.6341del в гене *BRCA2*.

Для анализа патогенности варианта с.6341del мы использовали прогнозирование *in silico*, чтобы определить его влияние на структуру белка с помощью программы для аннотаций с высокой пропускной способностью Alamut Batch (Interactive Biosoftware) [12]. Согласно программе Alamut Batch, вариант с.6341del имел высокую вероятность (0,997) сдвига кодона в положении Pro2114.

Терапия прогрессирования. В августе 2021 г. врачебным консилиумом было принято решение о назначении

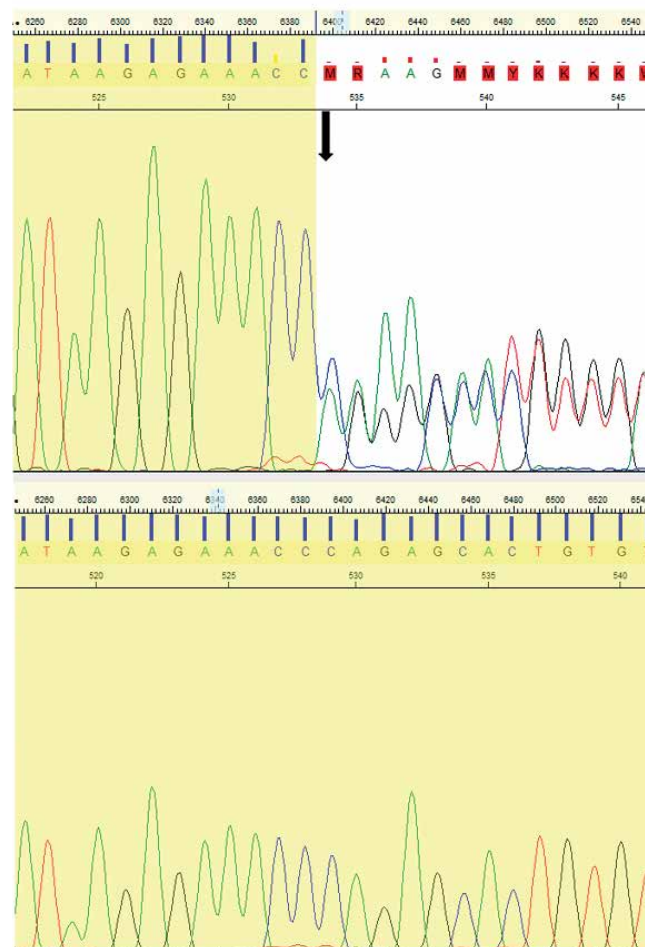


Рис. 6. Секвенирование по Сэнгеру патогенного варианта *BRCA2* с.6339delC (p.Pro2114fs)
Fig. 6. Sanger sequencing of the pathogenic *BRCA2* с.6339delC (p.Pro2114fs) variant

пациенту таргетной терапии олапарибом (600 мг/сут). На момент введения препарата при контрольной магнитно-резонансной томографии у пациента была выявлена инвазия опухоли в семенные пузырьки, нижнюю и боковую стенки мочевого пузыря, правый и левый мочеточники с распространением на перивезикальную, параректальную и пресакральную клетчатку. Отмечено метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов. Диффузные метастатические поражения локализовались в поясничных позвонках, крестце, костях таза и видимых отделах бедренной кости. Уровень ПСА составил 1000 нг/мл.

По данным на декабрь 2021 г., таргетная терапия продолжается. Уровень ПСА снизился до 130 нг/мл. Пациент терапию переносит удовлетворительно, отмечает улучшение самочувствия.

Обсуждение

Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ — заболевание с неблагоприятным прогнозом. Среди больных мКРППЖ особую группу составляют пациенты с наследственными злокачественными новообразованиями, ассоциированными с патогенными вариантами *BRCA1/2*. В ряде исследований показано, что такие варианты повышают риск поражения лимфатических узлов, образования отдаленных метастазов и, кроме того, связаны со снижением выживаемости при мКРППЖ [3, 13]. Выявление aberrаций в структуре генов гомологичной репарации ДНК позволяет персонализировать подход к профилактике и лечению РПЖ. Последние разработки в области молекулярной диагностики должны регулярно внедряться в клиниках для отбора пациентов, чувствительных к таргетной терапии. Доказанная роль патогенных вариантов *BRCA1/2* подчеркивает важность генетического консультирования пациентов с мКРППЖ.

На уровне комплементарной ДНК вариант c.6341del (p.Pro2114fs) в гене *BRCA2* в 2016 г. был описан в базе данных ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) — ClinVar: NM_000059.4(BRCA2):c.6341del (p.Pro2114fs). Кроме этого, вариант представлен как патогенный также в базе данных Varsome (<https://varsome.com/>). Однако следует отметить, что в настоящее время опубликована только одна работа по исследованию данного варианта, поэтому дальнейшее изучение особенностей развития патологии у носителей этого варианта представляет несомненный интерес.

Вариант классифицируется по доказательной базе для интерпретации герминальных мутаций (ENIGMA) как патогенный (класс 5) на основании следующих критериев: вариант приводит к сдвигу рамки считывания, вследствие чего нарушается экспрессия RAD51-связывающего домена (по базе данных UNIPROT <https://www.uniprot.org/>).

Согласно руководству Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG), найденный вариант также характеризуется как патогенный (по базе данных Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>)), этот вариант не встречается среди здорового населения в целом. Функциональное исследование также свидетельствует о том, что сдвиг рамки считывания, вызванный делецией c.6341del, приводит к преждевременному терминирующему кодону, в результате чего образуется aberrантный белок BRCA2 (p.Pro2114fs). Наконец, анализ сегрегации среди пораженных и здоровых членов семьи больного свидетельствует о cosegregации варианта с фенотипом заболевания (мКРППЖ) и добавляет дополнительные доказательства в поддержку классификации варианта NM_000059.4(BRCA2):c.6341del (p.Pro2114fs) как патогенного в соответствии с руководством ACMG.

Необходимо отметить, что спектр и частота вариантов *BRCA1/2* различаются между популяциями [14, 15]. Еще в середине 1990-х годов было установлено, что для относительно небольших, географически изолированных народностей характерен ярко выраженный эффект основателя — повышение частоты определенных патогенных вариантов за счет сокращения генетического разнообразия [16].

Северная Осетия — это горный регион с высокой географической изоляцией эндемичного населения. Для осетин характерны положительная ассортентность и значительная эндогамия, вследствие чего мог возникнуть описанный в данном клиническом случае патогенный вариант.

Заключение

Патогенные варианты в генах *BRCA1/2* при мКРППЖ имеют важное значение для выбора стратегии лечения, особенно в случае назначения PARP-ингибиторов. Применение PARP-ингибиторов улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости таких пациентов. Важно отметить, что не все носители патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* с мКРППЖ одинаково реагируют на PARP-ингибиторы. Такие факторы, как тип патогенного варианта, гетерогенность опухоли и другие молекулярно-генетические aberrации, могут определять выбор терапии. Таким образом, всестороннее генетическое профилирование и стратификация пациентов имеют решающее значение для выявления лиц, которые с наибольшей вероятностью получат пользу от лечения PARP-ингибиторами.

Мы показали, что генетическое тестирование новыми молекулярными методами с широким спектром определяемых вариантов особенно актуально для пациентов изолированных этнических групп.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yoshida K., Miki Y. Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci* 2004;95(11):866–71. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x
2. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144
3. Lozano R., Castro E., Aragón I.M. et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *Br J Cancer* 2021;124:552–63. DOI: 10.1038/s41416-020-01114-x
4. Giri V.N., Knudsen K.E., Kelly W.K. et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2798–811. DOI: 10.1200/JCO.20.00046
5. Teyssonneau D., Margot H., Cabart M. et al. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):51. DOI: 10.1186/s13045-021-01061-x
6. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A. et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490–503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358. PMID: 30625039
7. De Bono J., Mateo J., Fizazi K. et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091–102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
8. Scott R.J., Mehta A., Macedo G.S. et al. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget* 2021;12(16):1600–14. DOI: 10.18632/oncotarget.28015
9. Shore N., Ionescu-Ittu R., Yang L. et al. Real-world genetic testing patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2021;17(22):2907–21. DOI: 10.2217/fon-2021-0153
10. Brovkina O.I., Shigapova L., Chudakova D.A. et al. The ethnic-specific spectrum of germline nucleotide variants in DNA damage response and repair genes in hereditary breast and ovarian cancer patients of Tatar descent. *Front Oncol* 2018;8:421. DOI: 10.3389/fonc.2018.00421
11. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Enikeev R.F. et al. Lynch syndrome germline mutations in breast cancer: next generation sequencing case-control study of 1,263 participants. *Front Oncol* 2020;10:666. DOI: 10.3389/fonc.2020.00666
12. Jian X., Boerwinkle E., Liu X. *In silico* prediction of splice-altering single nucleotide variants in the human genome. *Nucleic Acids Res* 2014;42(22):13534–44. DOI: 10.1093/nar/gku1206
13. Annala M., Struss W.J., Warner E.W. et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. *Eur Urol* 2017;72(1):34–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.023
14. Yadav S., Ladkany R., Yadav D. et al. Impact of *BRCA* mutation status on survival of women with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e1229–35. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.12.014
15. Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2007;96(1):11–5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603535
16. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 6):vi93–8. DOI: 10.1093/annonc/mdm234

Вклад авторов

М.Б. Болиева: сбор клинических данных, написание текста статьи;
О.И. Бровкина: генетический анализ, написание и редактирование текста статьи;
Д.С. Ходырев: проведение генетической части исследования;
А.Г. Никитин: обработка данных;
А.А. Епхийев, Л.М. Воронкова: гистологический анализ, консультация по стратегии терапевтического ведения пациента;
М.Г. Гордиев: разработка концепции и дизайна статьи.

Authors' contributions

M.B. Bolieva: collection of clinical data, article writing;
O.I. Brovkina: genetic analysis, article writing and editing;
D.S. Khodyrev: genetic part of the study;
A.G. Nikitin: data processing;
A.A. Epkhiev, L.M. Voronkova: histological analysis, consultation on the strategy of therapeutic management of the patient;
M.G. Gordiev: development of the study concept and design.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.И. Бровкина / O.I. Brovkina: <https://orcid.org/0000-0002-0946-7331>
Д.С. Ходырев / D.S. Khodyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6518-8305>
А.Г. Никитин / A.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0001-9762-3383>
М.Г. Гордиев / M.G. Gordiev: <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).
Funding. The work was performed with support from the Russian Science Foundation grant No. 21-75-00041 (<https://rscf.ru/project/21-75-00041/>).

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.04.2022. Принята к публикации: 12.09.2023.

Article submitted: 10.04.2022. Accepted for publication: 12.09.2023.

Stent-ception: implementation of soft double-J stents in the ureteric Memokath-051™ in bilateral ureteric stricture post radiotherapy for advanced prostate cancer

M.F. Mohd Isa^{1,2}, M.D. Mohamed Ashraf^{1,3}, M.R. Yusof^{1,3,4}, N.G. Faiz^{1,2,3}, Siti Rahmah H.I. Merican^{2,3}

¹Urology Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

²Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

³Hospital Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

⁴Hospital Sultan Abdul Aziz Shah Universiti PUTRA Malaysia; Serdang, Selangor, Malaysia

Contacts: Dr Mohamed Ashraf Bin Mohamed Daud mashrafmdaud@gmail.com

Narrowing of ureter can be due to malignant or benign causes. Temporary double-J (DJ) stents, various metallic stent designs, or definitive corrective surgery can be the options management for ureteric stricture. As an alternative from DJ stents, Memokath-051™ (MMK-051™) can be inserted in strictured ureters post radiotherapy for advanced prostate cancer patients. We present a case of an advanced prostate cancer which bilateral DJ Stents placed within MMK-051™. A 76-year-old man with underlying hormone sensitive advanced prostate cancer completed radiotherapy. Post radiotherapy he developed bilateral ureteric strictures and bilateral DJ stents inserted. He had to underwent multiple change of stents due to blockage. Patient had MMK-051™ inserted, however complicated with blockage due to encrustation. Improvisation method done by putting the bilateral DJ stents within the MMK-051™. Patient had no more blockage of MMK-051™ after the placement of DJ stents within it. However, patient succumbed to death a year after the last procedure. Our case report highlighted encrustation of metallic ureteric stents and a novel approach to overcome this problem. Introduction of additional DJ stents not only reduced the incidence of MMK-051™ blockage but also improved the quality of life of the patient.

Keywords: stent, prostate cancer, ureteric, stricture, metallic stent

For citation: Mohd Isa M.F., Mohamed Ashraf M.D., Yusof M.R. et al. Stent-ception: implementation of soft double-J stents in the ureteric Memokath-051™ in bilateral ureteric stricture post radiotherapy for advanced prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):100–3. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-100-103>

Стент на стенте: установка двойных мягких J-образных стентов в мочеточниковый стент Memokath-051™ при двусторонней стриктуре мочеточника после лучевой терапии распространенного рака предстательной железы

M.F. Mohd Isa^{1,2}, M.D. Mohamed Ashraf^{1,3}, M.R. Yusof^{1,3,4}, N.G. Faiz^{1,2,3}, Siti Rahmah H.I. Merican^{2,3}

¹Urology Unit, Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

²Department of Surgery, School of Medical Sciences, Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

³Hospital Universiti Sains Malaysia; Kubang Kerian, Kelantan, Malaysia;

⁴Hospital Sultan Abdul Aziz Shah Universiti PUTRA Malaysia; Serdang, Selangor, Malaysia

Контакты: Dr Mohamed Ashraf Bin Mohamed Daud mashrafmdaud@gmail.com

Причинами сужения мочеточника могут быть как злокачественные новообразования, так и доброкачественные процессы. Для лечения стриктуры мочеточника применяют временные двойные J-образные стенты, металлические стенты различных дизайнов, реконструктивные операции. В качестве альтернативы двойным J-образным стентам после лучевой терапии у пациентов с распространенным раком предстательной железы при сужении мочеточника устанавливают стент Memokath-051™ (MMK-051™). Мы представляем клинический случай распространенного рака предстательной железы, при котором двусторонние двойные J-образные стенты были установлены внутри стента MMK-051™.

Мужчине 76 лет с распространенным гормоночувствительным раком предстательной железы проведен курс лучевой терапии, после которого развились двусторонние стриктуры мочеточника. Пациенту были установлены двусторонние двойные J-образные стенты. Он перенес многочисленные замены стентов по причине блокады. Пациенту был установлен стент ММК-051™, однако у него развилось осложнение в форме блокады в результате инкрустации. В стент ММК-051™ были установлены двойные J-образные стенты, после чего пациент перестал испытывать блокаду. Однако пациент скончался от рака предстательной железы через год после операции. В данном описании клинического случая мы подчеркиваем важность инкрустации металлических мочеточниковых стентов и предлагаем подход к решению этой проблемы. Установка дополнительных двойных J-образных стентов не только снизила частоту блокады стента ММК-051™, но и улучшила качество жизни пациента.

Ключевые слова: стент, рак предстательной железы, мочеточник, стриктура, металлический стент

Для цитирования: Mohd Isa M.F., Mohamed Ashraf M.D., Yusof M.R. и др. Стент на стенте: установка двойных мягких J-образных стентов в мочеточниковый стент Мемокат-051™ при двусторонней стриктуре мочеточника после лучевой терапии распространенного рака предстательной железы. Онкоурология 2023;19(3):100–3. (На англ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-100-103>

Background

Approximately 37 % of newly diagnosed localised prostate carcinoma among men are subjected for definitive radiotherapy (XRT) [1]. The severity of urinary adverse events as low as 0.1 % and are very rare post XRT [2]. Ureteric stricture is categorized as uncommon high-grade adverse effect as study showed only 2.7 % in men treated with radical prostatectomy and external beam radiotherapy compared to 1.2 % in controls with a 10 years propensity weighted cumulative [3]. The options of management including temporary DJ stents that may relieve ureteric obstruction but will worsen the quality of life and also requiring six monthly exchanges [4]. The placement of Memokath-051™ (MMK-051™) can be used as alternative to the DJ stents. The MMK-051™ is made from a shape-memory alloy of titanium and nickel. The alloy can change into two forms depending on the temperature (austenite and martensite) [5]. In our case report, we have done improvisation by putting the bilateral DJ stents within the MMK-051™ to avoid blockage due to encrustation.

Case report

A 76-year-old man presented with painless haematuria for two months, intermittent dribbling and poor stream. He also complained constitutional symptoms for past one month. He had underlying non oliguric chronic kidney disease stage V not requiring haemodialysis (HD). The prostate was enlarged and few hard nodules felt on surface based on digital rectal examination. The prostate specific antigen was elevated up to 146.50 ng/mL. He underwent transrectal ultrasound scan biopsy and multi-parametric magnetic resonance image (mpMRI) of the prostate. The Histopathological Examination (HPE) result came back as prostatic adenocarcinoma, high grade likely Gleason Score 10 (5 + 5) with mixed small cell type. The mpMRI reported as multifocal carcinoma of prostate with extension into the seminal vesicles, retro vesicle fat and wall of the urinary bladder (T3B stage).

Patient was started on hormonal therapy and the case was referred to oncology team for radiotherapy. He completed the radiotherapy sessions and 5 years after that the renal function was deteriorated. Patient developed end stage renal failure that required HD. Serial investigations were done and latest imaging showed patient developed bilateral ureteric stricture post radiotherapy. Initially, bilateral DJ ureteric stents were inserted, however due to frequent change of stents and encrustation, bilateral MMK-051™ stents were placed in. After 2 years of MMK-051™ stents insertion, serial renal functions deteriorated again despite on regular HD. The blockage of MMK-051™ stents was suspected. Flexible cystoscopy examination was done and there was encrustation on bilateral MMK-051™ stents (Fig. 1). The old MMK-051™ stents were replaced with the new one. The improvisation was done by inserting the DJ stents within the MMK-051™ stents (Fig. 2).

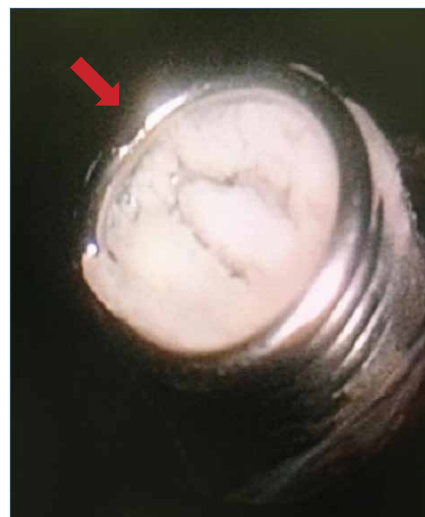


Fig. 1. Red arrow shown the total encrustation of the left distal MMK-051™ stent during flexible cystoscopy examination



Fig. 2. Yellow arrows shown bilateral DJ stents within the bilateral MMK-051™ stents. Kidney, Ureter, and Bladder (KUB) X-ray was shoot post procedure

The renal profile was improving and patient only required change of DJ stents every one year after improvisation. The quality of life was improved by this technique however patient succumbed to his illness last year due to HD-related complications.

Discussion

Most of the previous cases reported either DJ stents or MMK-051™ stents insertion as the management for ureteric stricture. No previous studies have been conducted for the bilateral DJ stents within the MMK-051™ to reduce the risk of blockage due to encrustation. This is considered as the first case report that has been published. More studies need to be conducted as the literatures are sparse to evaluate the relation of combination of the stents inserted with the outcomes.

As in common practice, DJ stents are used for conservative management of benign and malignant ureteric stricture especially in unfit and high-risk patients to undergo major reconstructive surgery. However, the DJ stents associated with multiple potential complications and three to six monthly changes [6]. Initially, DJ stents inserted for our patient to relieve ureteric stricture. However due to frequent routine exchange and also multiple emergency exchange of DJ stents due to blockage secondary to encrustation, his quality of life has been affected. Therefore, MMK-051™ stents have been introduced to reduce the adverse effects of DJ stents, without the need for frequent exchange.

After MMK-051™ stents were inserted to the patient, the quality of life improved tremendously. The MMK-051™ stent's patients have fewer lower urinary tract and stent symptoms, with improved general health scores and life quality compared their DJ stent counterparts [7]. The other

advantage, stents were thermo-expandable, which eased the insertion and removal in most patients. In addition, the stents helped with the ureteric peristalsis proximal to the stent, as the stents did not cover the whole ureter length [8]. However, during follow up, serial renal functions deteriorated again despite on regular HD. We suspected that the stents were obstructed. Almost a quarter of patients developed encrustation, especially when the stents were placed in distal ureteric strictures involving the ureteric orifices which were in contact with the bladder urine [9].

Hence, we embarked with flexible cystoscopy examination and there was encrustation on bilateral stents. The old stents were replaced with new ones. The improvisation was done by inserting the DJ stents within the MMK-051™ stents. The renal functions were improving and patient only subjected to yearly DJ stents exchange. The MMK-051™ remained not obstructed as the combination with DJ stents avoided the encrustation taking place.

In our case, the malignancy may predispose to stent encrustation, possibly due to urinary stasis induced by multiple factors such as dehydration secondary to poor fluid intake, multiple serial stents and recurrent or persistent urinary tract infection [10]. We hypothesized that the installation of traditional DJ stents prevented the encrustation of the MMK-051™ stents as the DJ stents reduced the urinary stasis due to improvement of urine flow rate.

The replacement time of DJ stents increased dramatically as surveillance flexible cystoscopy examination did not show any signs of encrustation or blockage of the stents in this patient. In our local practice, the DJ stents will be exchanged on yearly basis. Early replacement of DJ stents will be considered if there are any evidences of encrustation or blockage appeared in some cases. The temporal risk of encrustation is clear though there is still no consensus on ideal schedule for stents replacement. In general, most patients should have their ureteral stents removed sooner rather than later, although doing so frequently can raise their risk of retrograde infection and add to their financial burden [11].

The patient succumbed to his illness due to HD-related complications. In view of the clear cause of death, post-mortem was not commenced. Hence, there is no visual evidence to describe the lumen and inner surface of MMK-051™ after the death of the patient.

Conclusion

Exchange or removal of the stents may be required due to associated complications. The improvisation of combination between DJ stents and MMK-051™ stents have been proven to improve quality of life in patient with advanced prostate carcinoma. The literatures regarding combination of these stents are still sparse and more studies should be conducted to prove the efficiency of this novel technique.

REFERENCES

1. Elliott S.P., Malaeb B.S. Long-term urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *World J Urol* 2011;29(1):35–41. DOI: 10.1007/s00345-010-0603-x
2. Keyes M., Miller S., Pickles T. et al. Late urinary side effects 10 years after low-dose-rate prostate brachytherapy: population-based results from a multiphysician practice treating with a standardized protocol and uniform dosimetric goal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(3):570–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.037
3. Jarosek S.L., Virnig B.A., Chu H., Elliott S.P. Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. *Eur Urol* 2014;67(2):273–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.061
4. Joshi H.B., Stainthorpe A., MacDonagh R.P. et al. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003;169(3):1065–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000048980.33855.90
5. Staio D., Shergill I., Thwaini A. et al. The Memokath stent. *Expert Rev Med Devices* 2007;4(2):99–101. DOI: 10.1586/17434440.4.2.99
6. Richter S., Ringel A., Shalev M. The indwelling ureteric stent: A “friendly” procedure with unfriendly high morbidity. *BJU Int* 2000;85(4):408–11. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00543.x-i1
7. Maan Z., Patel D., Moraitis K. et al. Comparison of stent-related symptoms between conventional Double-J stents and a new-generation thermoexpandable segmental metallic stent: a validated-questionnaire-based study. *J Endourol* 2010;24(4):589–93. DOI: 10.1089/end.2009.0318
8. Zaman F., Poullis C., Bach C. et al. Use of a segmental thermoexpandable metal alloy stent in the management of malignant ureteric obstruction: a single centre experience in the UK. *Urol Int* 2011; 87(4):405–10. DOI: 10.1159/000326081
9. Papadopoulos G.I., Middela S., Srirangam S.J. et al. Use of memokath 051 metallic stent in the management of ureteral strictures: a single-center experience. *Urol Int* 2010;84(3):286–91. DOI: 10.1159/000288230
10. Singh I., Gupta N.P., Hemal A.K. et al. Severely encrusted polyurethane ureteral stents: management and analysis of potential risk factors. *Urology* 2001;58(4):526–31. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01317-6
11. Semins M.J., Matlaga B.R. Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Womens Health* 2013;5:599–604. DOI: 10.2147/IJWH.S51416

Благодарность. Данное описание клинического случая было представлено в формате электронного постера (E-Poster) на 31-й Малазийской урологической конференции 2022 г.

Acknowledgments. The case report was presented for Electronic Poster (E-Poster) in 31st Malaysian Urological Conference 2022.

ORCID авторов / ORCID of authors

M.F. Mohd Isa: <https://orcid.org/0000-0001-9499-6803>

M.D. Mohamed Ashraf: <https://orcid.org/0000-0002-9434-6015>

M.R. Yusof: <https://orcid.org/0000-0003-1596-9415>

N.G. Faiz: <https://orcid.org/0000-0002-2420-8186>

Siti Rahmah H.I. Merican: <https://orcid.org/0000-0002-8158-3601>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родственник пациента подписал информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. The relative of patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 21.11.2022. **Принята к публикации:** 10.07.2023.

Article submitted: 21.11.2022. **Accepted for publication:** 10.07.2023.

Лучевая терапия при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы с большой метастатической нагрузкой: клиническое наблюдение

В.И. Широкоград

ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Валерий Иванович Широкоград Shirokorad@bk.ru

Стандарт терапии метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы не включает использование дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и радионуклидной терапии радием-223.

В статье описан клинический случай успешного применения ДЛТ и радионуклидной терапии радием-223 у пациента с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы с большим объемом метастатического поражения.

У пациента установлен диагноз: рак предстательной железы cT3bN1M1b (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)), стадия IV (метастазы в костях, забрюшинных, внутригрудных лимфатических узлах; уровень простатического специфического антигена (ПСА) 4280 нг/мл). Пациенту с октября 2017 г. по январь 2018 г. было проведено 6 курсов химиогормональной терапии (дегареликс + доцетаксел); 05.02.2018 – двусторонняя орхэктомия; с 04.10.2017 по 19.10.2017 – ДЛТ на шейные позвонки с паллиативной целью до суммарной очаговой дозы 32,6 Гр (эквивалентно 38,5 Гр). Больной получил системную лучевую терапию самарием оксабиформом (^{153}Sm) 40 мКи (1 введение (21.03.2018)) и радием-223 (4 введения 1 раз в месяц (17.04.2018, 15.05.2018, 14.06.2018, 10.07.2018) и 2 введения 1 раз в 3 мес (октябрь 2018 г., январь 2019 г.), на фоне которой достигнут частичный ответ – снижение уровня ПСА с 4280 нг/мл (сентябрь 2017 г.) до 0,505 нг/мл (май 2019 г.). Пациенту с 14.11.2018 по 19.12.2018 проведена паллиативная ДЛТ на предстательную железу и малый таз до суммарной очаговой дозы 62,5 Гр (эквивалентно 69 Гр). В течение 2 лет наблюдалась ремиссия – уровень ПСА в пределах 0,3–0,5 нг/мл. В декабре 2020 г. отмечен биохимический рецидив – постепенный рост уровня ПСА с 0,61 нг/мл (октябрь 2020 г.) до 1,43 нг/мл (28.12.2020). Был проведен 2-й курс системной лучевой терапии радием-223 5500 кБк/мл (22.01.2021, 05.03.2021, 02.04.2021) с повышением уровня ПСА до 1,92 нг/мл (май 2021 г.) и самостоятельным его снижением до 0,542 нг/мл (июнь 2022 г.). В декабре 2022 г. снова был отмечен биохимический рецидив – небольшой рост уровня ПСА до 1,67 нг/мл. В настоящее время наблюдается стабилизация заболевания.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, группа неблагоприятного прогноза, костный метастаз, паллиативная лучевая терапия на первичную опухоль, радионуклидная терапия, ради-223

Для цитирования: Широкоград В.И. Лучевая терапия при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы с большой метастатической нагрузкой: клиническое наблюдение. Онкоурология 2023;19(3):104–12. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-104-112>

External beam radiotherapy in treatment of high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: clinical case

V.I. Shirokorad

Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Valeriy Ivanovich Shirokorad Shirokorad@bk.ru

The standard treatment for metastatic hormone-sensitive prostate cancer does not include external beam radiotherapy (EBRT) and radionuclide therapy with radium-223.

The article describes a clinical case of successful use of EBRT and radionuclide therapy with radium-223 in a patient with primary high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer.

The patient received diagnosis of prostate cancer cT3bN1M1b (Gleason score 8 (4 + 4)), stage IV (metastases in the bones, extraperitoneal and intrathoracic lymph nodes; prostate specific antigen (PSA) level was 4280 ng/mL). Between October of 2017 and January of 2018, the patient received 6 cycles of chemohormonal therapy (degarelix + docetaxel). Bilateral orchiectomy was performed on 05.02.2018, and the patient underwent palliative EBRT on cervical vertebrae between 04.10.2017 and 19.10.2017 with total dose of 32.6 Gy (equivalent to 38.5 Gy). The patient received systemic radiotherapy with one injection of samarium oxabifor (^{153}Sm) 40 mCi (21.03.2018) and radium-223 (4 injections once a month (17.04.2018, 15.05.2018, 14.06.2018, 10.07.2018) + 2 injections 1 time per 3 months (October 2018, January 2019)). Partial response was achieved in the form of PSA decrease from 4280 ng/mL (September 2017) to 0.505 ng/mL (May 2019). Palliative EBRT for the prostate and pelvis was performed between 14.11.2018 and 19.12.2018 for total dose of 62.5 Gy (equivalent to 69 Gy). For 2 years remission was observed with PSA level of 0.3–0.5 ng/mL. In December of 2020, biochemical recurrence was diagnosed: PSA level increased from 0.61 ng/mL in October to 1.43 ng/mL on 28.12.2020. The second course of radionuclide therapy with radium-223 5,500 MBq/mL was performed (22.01.2021, 05.03.2021, 02.04.2021) with increase of PSA level to 1.92 ng/mL (May of 2021) and independent decrease to 0.542 ng/mL (June of 2022). In December of 2022, biochemical recurrence was observed with a small increase of PSA level to 1.67 ng/mL. Currently, the disease is stabilized.

Keywords: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, poor prognosis group, bones metastasis, palliative external beam radiotherapy for primary tumor, radionuclide therapy, radium-223

For citation: Shirokorad V.I. External beam radiotherapy in treatment of high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):104–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-104-112>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире заболевают более 1,5 млн мужчин. В России заболеваемость РПЖ прочно удерживает 2-е место [1]. В 2021 г. в России было выявлено 38 810 новых случаев РПЖ, причем у 8615 пациентов исходно уже имелся метастатический гормоночувствительный РПЖ (мГЧРПЖ) (см. таблицу).

У остальных ~78 % больных после лечения (в том числе радикального) также есть риск перехода РПЖ в метастатическую стадию (мГЧРПЖ), а при дальнейшем прогрессировании — в метастатический кастрационно рефрактерный рак (мКРРПЖ). Пациенты с мКРРПЖ являются наиболее сложной категорией, требующей больших финансовых затрат для лечения.

Благодаря развитию и успехам современной лекарственной терапии метастатического РПЖ (мРПЖ) удается увеличивать общую выживаемость и повышать качество жизни пациентов. Также большое значение в лечении мРПЖ занимает лучевая терапия в различных ее модификациях.

Согласно рекомендациям Ассоциации клинической онкологии (ASCO), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Ассоциации онкологов России и Минздрава России, пациентам с мРПЖ, у которых имеется малый объем метастатического поражения (менее 4 костных метастазов, отсутствие висцеральных метастазов по критериям CHAARTED), рекомендуется выполнять андрогенде-

Распределение больных раком предстательной железы по стадиям в Москве, Санкт-Петербурге и России в целом (данные 2021 г.)

Distribution of patients with prostate cancer per stages in Moscow, Saint Petersburg and Russia as a whole (data from 2021)

Регион Region	I стадия, % Stage I, %	II стадия, % Stage II, %	III стадия, % Stage III, %	IV стадия, % Stage IV, %	Без стадии, % No staging, %	Всего, n Total, n
Россия Russia	15,7	45,1	16,4	22,2	0,7	38 810
Москва Moscow	19,5	51,8	12,0	16,4	0,4	3835
Санкт-Петербург Saint Petersburg	21,5	41,6	17,8	17,4	1,5	1513

привационную терапию в сочетании с лучевой терапией на первичный очаг (предстательную железу), что увеличивает общую и беспрогрессивную выживаемость [2]. Для пациентов с большим объемом метастатического поражения данная опция не рекомендуется.

Основная цель лечения онкологических больных — увеличение общей и онкоспецифической выживаемости, вторичная — сохранение высокого качества жизни. С нашей точки зрения, при достижении длительной выживаемости с учетом специфики и анатомо-физиологических особенностей РПЖ чаще возникают проблемы качества мочеиспускания и роста первичной опухоли после лечения. Предстательная железа в процессе прогрессирования мРПЖ также увеличивается в объеме, что приводит к обструкции (инфра- и даже суправезикальной). При длительном сроке дожития у больных с метастазами лучевая терапия на первичный очаг в лечебной дозе в большинстве случаев может позволить избежать роста объема предстательной железы при прогрессировании, что, в свою очередь, снизит число больных со стомой (эпицистостомой, нефростомой) и улучшит качество их жизни.

Согласно рекомендациям, стандартная терапия с применением радия хлорида (^{223}Ra) является еще одной опцией лечения мКРРПЖ с метастазами только в костях, наличием симптомов обструкции при отсутствии висцеральных метастазов. Представленные показания к лечению мКРРПЖ четко оговорены в рекомендациях согласно данным исследования III фазы ALSYMPCA [3–6].

Мы представляем собственное наблюдение и лечение пациента с мГЧРПЖ с большим объемом метастатического поражения.

Клинический случай

Пациент Ф., 1956 года рождения (61 год на момент обращения), в сентябре 2017 г. был госпитализирован с жалобами на выраженные боли в шейном отделе позвоночника, затылке, чувство онемения пальцев правой кисти, судороги в икроножных мышцах по ночам. Из анамнеза известно, что в марте 2017 г. при мочеиспускании пациент отметил отхождение мелкого конкремента. Тогда же появились боли в области шеи с постепенным их нарастанием. Пациент лечился самостоятельно, боли купировал кеторолаком.

При первичном осмотре (сентябрь 2017 г.): общее состояние средней степени тяжести в связи с выраженным болевым синдромом в области шеи, вынужденным положением. Спит в положении сидя. Некоторая неадекватность сознания. При пальпации боль в области шейного отдела позвоночника.

При пальцевом ректальном исследовании: предстательная железа умеренно увеличена, плотная, гладкая, безболезненная, междолевая бороздка сглажена.

Уровень простатического специфического антигена (ПСА) (от 18.09.2017) 4280 нг/мл.

Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (от 19.09.2017): размер предстательной железы $50 \times 39 \times 40$ мм (объем 39 см^3); в периферической зоне левой доли по всему ее длиннику наблюдается гиподенсный очаг, который распространяется на правую долю, максимальным размером 40 мм с признаками экстракапсулярной инвазии (рис. 1); отмечаются инвазия семенных пузырьков, многочисленные очаги метастазов в костях (рис. 2), увеличение подвздошных лимфатических узлов до 27 мм (рис. 3).

На пациента был надет шейный корсет (воротник Шанца), которым он пользовался нерегулярно.

Больному 29.09.2017 была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение: ацинарная аденокарцинома с поражением обеих долей предстательной железы, 4-я прогностическая группа (сумма баллов по шкале Глисона $8 (4 + 4)$).

Результат МРТ головы и шеи (от 27.09.2017): метастазы в левой теменной кости (рис. 4); расширение наружных и внутренних ликворных пространств; субтотальное замещение опухолевой тканью позвонка C1, зуба позвонка C2 со вздутием позвонка C1, разрушением коркового слоя; выраженный внекостный компонент с распространением на нижнюю косую и большую заднюю прямую мышцы головы справа, на позвоночный канал по заднеправой поверхности (толщина опухоли в позвоночном канале 40 мм) с компрессией дурального мешка. Спинной мозг на этом уровне умеренно компримирован в переднезаднем направлении до 50 мм, его структура однородна. Наблюдаются множественные метастазы

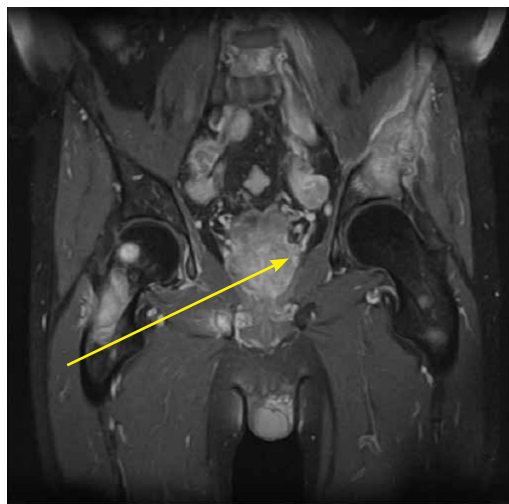


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма органов малого таза (от 19.09.2017): экстракапсулярная инвазия (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs (19.09.2017): extracapsular invasion

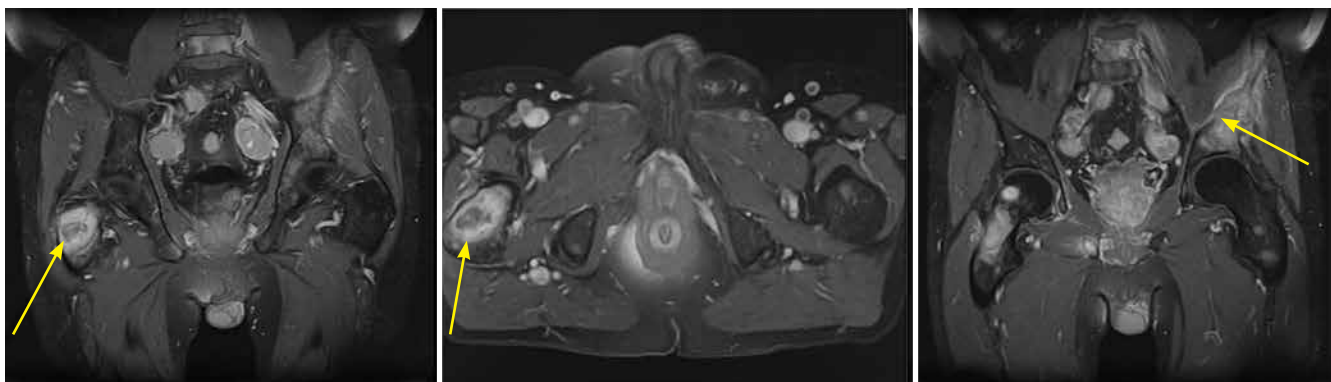


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза (от 19.09.2017): метастазы в костях (стрелки)
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs (19.09.2017): bone metastases (arrows)

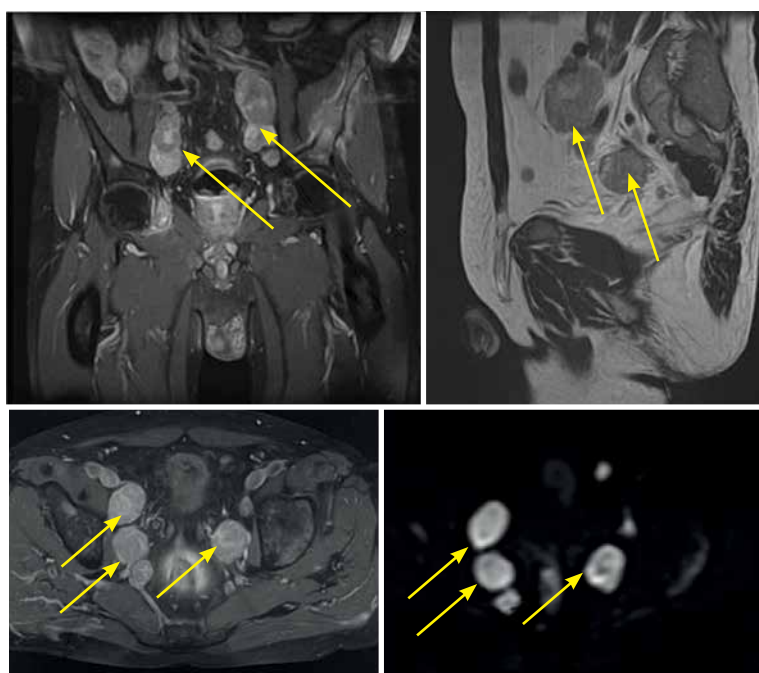


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы органов малого таза (от 19.09.2017): метастазы в подвздошных лимфатических узлах и лимфатических узлах таза до 27 мм в диаметре (стрелки)
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the pelvic organs (19.09.2017): metastases in the iliac and pelvic lymph nodes, diameter up to 27 mm (arrows)

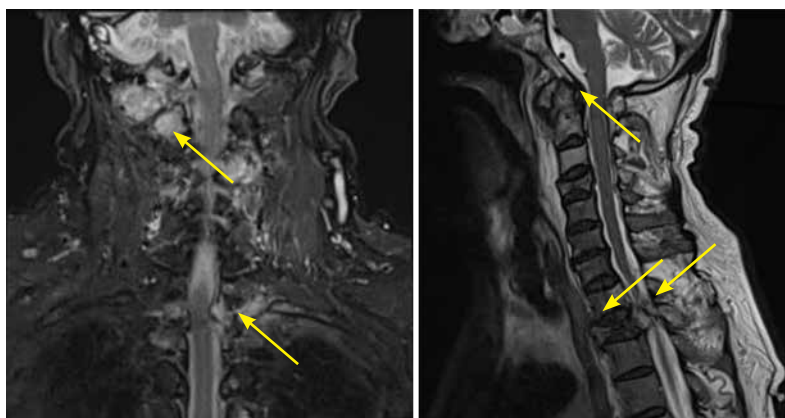


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы головы и шеи (от 27.09.2017): метастазы в костях (стрелки)
Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the head and neck (27.09.2017): bone metastases (arrows)

в шейных позвонках и позвонках Th1–4 с распространением на дужки, суставные и остистые отростки, осложненные патологическими компрессионными переломами тела позвонка C4 и (более выражено) позвонка Th2 (до 30–40 мм в центральных отделах). На уровне позвонка Th2 опухоль распространяется в позвоночный канал на 70–80 мм, имеется ликворный блок. Спинной мозг на этом уровне деформирован в левых отделах, его поперечное сечение 90 × 60 мм. Паравертебральные мягкие ткани без особенностей.

При компьютерной томографии шейного и грудного отделов позвоночника (от 29.09.2017) выявлены множественные литические очаги (рис. 5): в боковых отделах позвонка C1 справа латерально с экстраоссальной локализацией, размером 33 × 25 мм, с распространением в нижележащие отделы; в передних отделах позвонка C3 слева размером 24 × 19 мм, тело позвонка C4 со снижением высоты на 75 %; в задних отделах позвонка Th1 размером 13 × 8 мм; Th2 со снижением высоты на 72–85 % больше в центральных отделах с распространением компонента с плотностью 101 единица Хаунсфилда (НУ) на спинномозговой канал на глубину до 6 мм; в Th5 слева размером 13 × 10 мм, в Th6 слева размером 12 × 6 мм, в Th8 слева размером 14 × 10 мм, в Th10 справа размером 21 × 20 мм, с распространением на спинномозговой канал на глубину до 5 мм, в Th12 справа размером 24 × 15 мм. Наблюдаются метастазы в ребрах и костях черепа.

Заключение компьютерной томографии: множественные метастазы в шейном и грудном отделах позвоночника с компрессионными переломами позвонков C4 и Th2; метастаз в позвонке Th10 с распространением на спинномозговой канал.

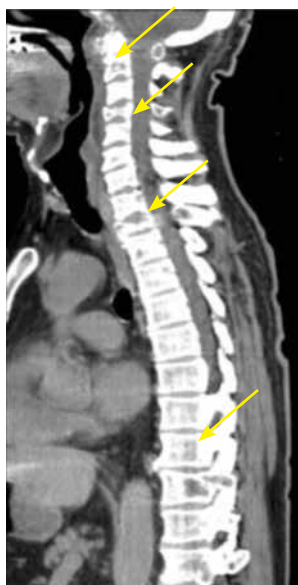


Рис. 5. Компьютерная томограмма шейного и грудного отделов позвоночника (от 29.09.2017): метастазы в позвонках (стрелки)
Fig. 5. Computed tomography of the cervical and thoracic spine (29.09.2017): metastases in the vertebrae (arrows)

Пациенту было назначено лечение:

- бисфосфонаты — золедроновая кислота (с 21.09.2017) 1 раз в 3–4 нед;
- гормональная терапия антагонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона дегареликсом (с 27.09.2017): первое введение 240 мг, затем 5 введений по 80 мг;
- химиотерапия доцетакселом (с 28.09.2017) в дозе 140 мг 1 раз в 3 нед, 6 циклов.

Пациент 30.09.2017 упал, ударился затылочной областью, заметил хруст в шейном отделе позвоночника, затылочной области. После падения отметил усиление боли.

Обсуждался вопрос о проведении стабилизирующей операции на шейном отделе позвоночника. С учетом данных МРТ (расширение наружных и внутренних ликворных пространств, признаки компрессии спинного мозга и ликворный блок на уровне позвонков C1 и Th2), выраженной диссеминации процесса, а также локализации болевого синдрома в затылочной области справа и отсутствия клинических проявлений (неврологической симптоматики) с уровня позвонков C4 и Th2 выполнение хирургического лечения в настоящий момент не показано. Принято решение о попытке проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на шейный отдел позвоночника с высоким риском осложнений (в том числе тетраплегии).

С 04.10.2017 по 19.10.2017 пациенту была выполнена 3D-конформная ДЛТ на область позвонков C1–C5 (с захватом основания черепа) с 3 полей размерами 9–10,6 × 12,2 см, под углами 125, 180 и 235°, с использованием мультилифтной диафрагмы и динамических клиновидных фильтров. Разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 12,6 Гр, далее РОД 2 Гр до СОД 14,6 Гр и затем РОД 3 Гр до СОД 32,6 Гр (эквивалентно СОД 38,5 Гр традиционного фракционирования). Коэффициент α/β 10.

В связи с тем что при исходном мРПЖ с большим объемом метастатического поражения показана пожизненная андрогенная депривация, после улучшения состояния пациента 05.02.2018 ему была выполнена двусторонняя орхэктомия.

Динамика уровней ПСА и щелочной фосфатазы в процессе лечения представлена на рис. 6, 7.

На фоне стартовой терапии (гормональная терапия антагонистом лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона + химиотерапия доцетакселом (6 циклов) + бисфосфонаты + ДЛТ на область позвонков C1–C5) удалось добиться стабилизации состояния пациента со снижением уровня ПСА с 4280 до 9,5–10,5 нг/мл. Общеизвестно, что чем больше удастся добиться снижения уровня ПСА на старте лечения, тем лучше результаты, поэтому желательно, чтобы этот показатель достиг уровня <1,0 нг/мл.

Пациенту 12.02.2018 была выполнена остеосцинтиграфия, по данным которой констатируется суперскан — множественное поражение костей скелета: во всех от-

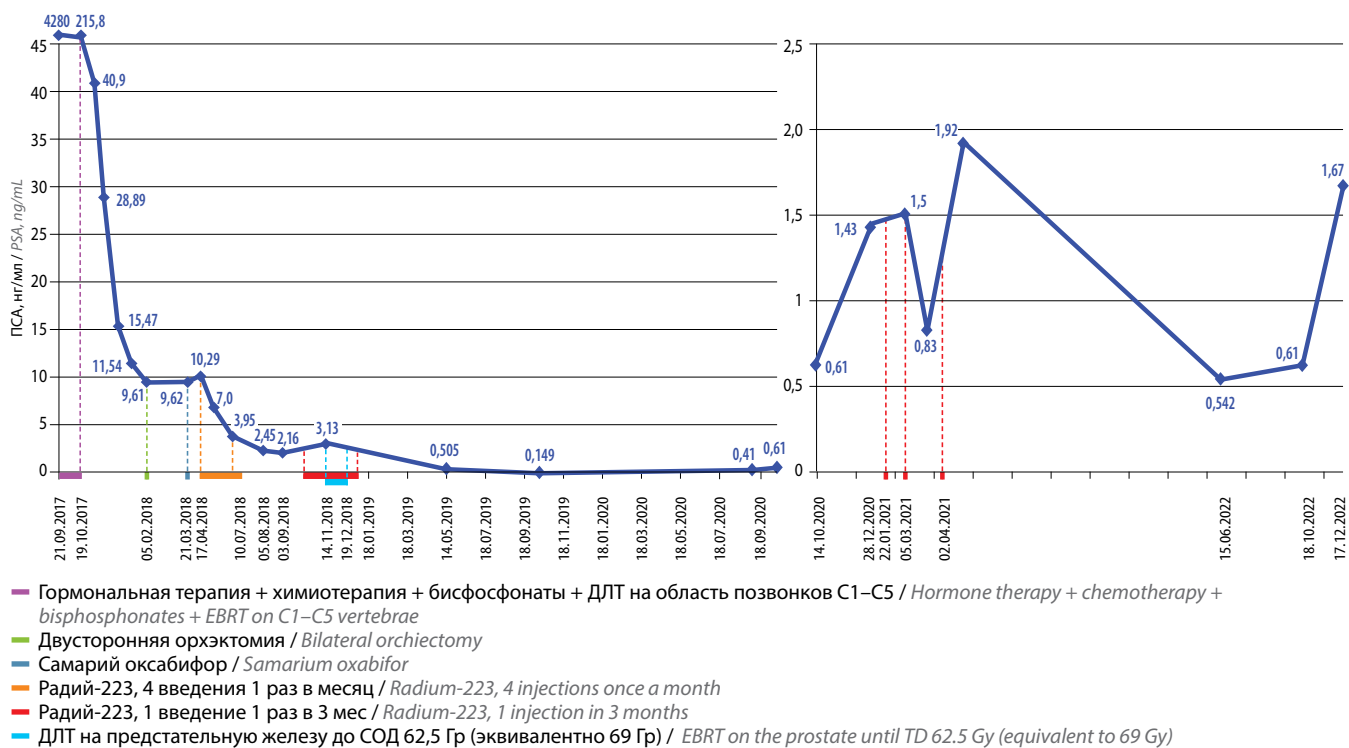


Рис. 6. Динамика уровня простатического специфического антигена (ПСА) в ходе лечения. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СОД – суммарная очаговая доза

Fig. 6. Dynamics of prostate-specific antigen (PSA) during treatment. EBRT – external beam radiotherapy; TD – total dose

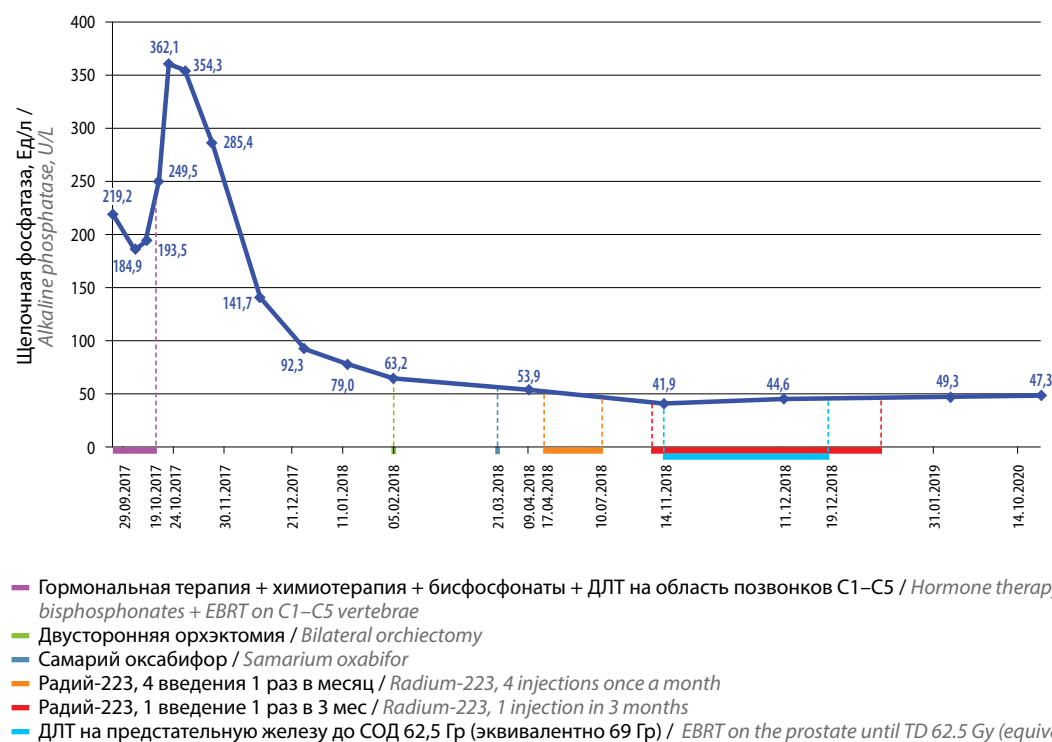


Рис. 7. Динамика уровня щелочной фосфатазы в ходе лечения. ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; СОД – суммарная очаговая доза

Fig. 7. Dynamics of alkaline phosphatase during treatment. EBRT – external beam radiotherapy; TD – total dose

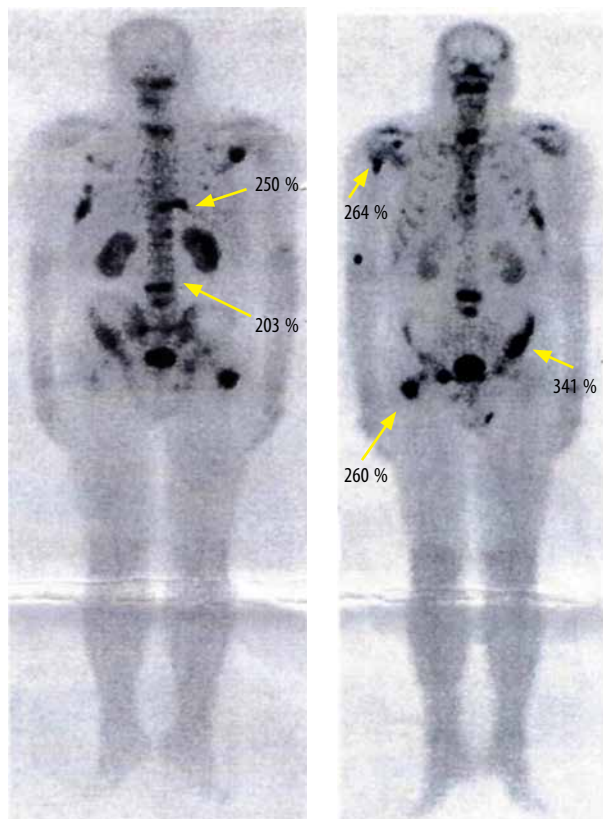


Рис. 8. Остеосцинтиграфия (от 12.02.2018)
Fig. 8. Bone scintigraphy (12.02.2018)

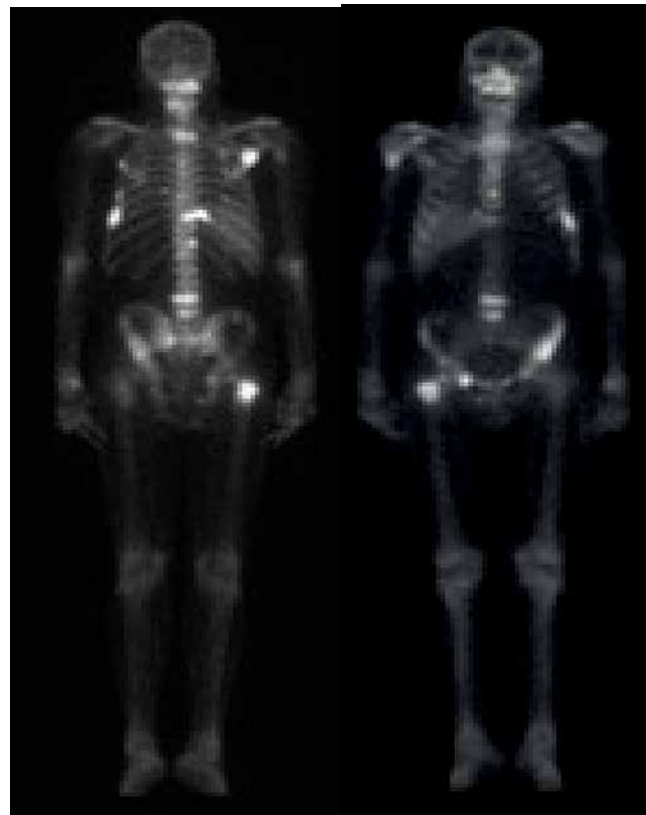


Рис. 9. Остеосцинтиграфия (март 2018 г.)
Fig. 9. Bone scintigraphy (March, 2018)

делах позвоночника, передних и задних отделах ребер, грудине, обеих лопатках (больше справа), плечевых суставах, верхней трети диафиза правой плечевой кости до 264 %, гребне левой подвздошной кости до 341 %, крестцово-подвздошных сочленениях (больше слева), вертельной части правой бедренной кости до 260 %, лонных костях и правой седалищной кости (рис. 8).

В марте 2018 г. в отделении радионуклидной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии пациенту была выполнена повторная остеосцинтиграфия. Подтверждено множественное поражение костей скелета: во всех отделах позвоночника (наиболее отчетливое на уровнях С1, С3, Th10, Th12, L4, L5, крестце), передних и задних отделах ребер, грудине, правой лопатке, костях таза тотально, шейке и верхней трети диафиза правой плечевой кости, головке и вертеле правой бедренной кости. Отмечалось несколько неравномерное распределение изотопа в теменной кости (рис. 9).

С учетом того, что желаемого снижения уровня ПСА достигнуто не было и при остеосцинтиграфии получен суперскан, а также в связи с появлением в России новейшей радионуклидной терапии радием-223 было принято решение о проведении лечения пациента данным препаратом.

Пациент 21.03.2018 получил системную лучевую терапию самарием оксобиформом (^{153}Sm) 40 мКи (1 введение в процессе ожидания радия-223).

С 17.04.2018 по 10.07.2018 больному было выполнено 4 введения радия-223 по 55 кБк/кг 1 раз в месяц (17.04.2018, 15.05.2018, 14.06.2018, 10.07.2018). После 4 циклов радионуклидная терапия была прервана по объективным причинам. На фоне лечения удалось добиться снижения уровня ПСА до 2,45 нг/мл (05.08.2018). Уровень ПСА 03.09.2018 составил 2,16 нг/мл, щелочной фосфатазы — 38 Ед/л (норма 40–130 Ед/л) (см. рис. 6, 7).

Далее лечение радием-223 продолжено до 6 введений — 1 раз в 3 мес по 55 кБк/кг (октябрь 2018 г., январь 2019 г.).

Местно (в том числе по данным МРТ органов малого таза) сохранялся умеренный объем первичной опухоли. С учетом выраженного эффекта от проводимого лечения, удовлетворительного состояния пациента в паллиативных целях (для профилактики дизурических и обструктивных расстройств, а также усиления локального контроля) принято решение о проведении ДЛТ на область первичного очага.

С 14.11.2018 по 19.12.2018 больному была выполнена 3D-конформная ДЛТ на линейном ускорителе фотонными пучками энергией 18 МВ на область первичного очага



Рис. 10. Некроз верхней челюсти
Fig. 10. Necrosis of the maxilla

(включая прилежащие отделы парапростатической клетчатки) в РОД 2,5 Гр до СОД 45 Гр (эквивалентно 50 Гр), затем локально только на предстательную железу до СОД 62,5 Гр (эквивалентно 69 Гр) с 4 полей, формируемых мультилифтным коллиматором: 2 переднезадних полей размерами 11,2–11,7 × 10,8–10,9 см под углами 0 и 180°; 2 боковых полей размерами 10,1–10,3 × 11 см под углами 90 и 270°.

На фоне ДЛТ удалось добиться снижения уровня ПСА до 0,505 нг/мл (14.05.2019). Уровень ПСА в пределах значений 0,6–0,7 нг/мл сохранялся в течение 1,5 года (до декабря 2020 г.) без дополнительного лечения (на фоне хирургической кастрации от февраля 2018 г.) (см. рис. 6).

На фоне проводимого лечения бисфосфонатами у пациента развилось ожидаемое осложнение — остеонекроз верхней челюсти. В ноябре 2018 г. пациенту был удален зуб, лунка зуба длительно не заживала (около 10 мес), беспокоил неприятный запах изо рта. Лечение бисфосфонатами было отменено. В октябре 2019 г. пациент самостоятельно удалил некротизированный секвестр из верхней челюсти с двумя лунками зубов, после чего наблюдалось быстрое заживление раны верхней челюсти (рис. 10).

В декабре 2020 г. у больного был отмечен незначительный рост уровня ПСА — до 1,43 нг/мл (см. рис. 6), индекс ПСА 7 % (28.12.2020) при двукратном контроле.

С учетом имеющегося опыта пролонгированного лечения радионуклидами у данного больного, его психоэмоциональной нестабильности, длительных сроков после предшествующей терапии радием-223 с хорошим эффектом (2 года) с 22.01.2021 был начат повторный курс лечения радием-223 в дозе 1100 кБк/мл — 5 мл (СОД 5500 кБк/мл, 3 введения 1 раз в месяц (22.01.2021, 05.03.2021, 02.04.2021)).

На фоне лечения радием-223 отмечалось повышение уровня ПСА до 1,92 нг/мл (май 2021 г.) с последующим его самостоятельным снижением до 0,542 нг/мл (15.06.2022) и стабилизацией на этих значениях (см. рис. 6). В декабре 2022 г. уровень ПСА составил 1,67 нг/мл, щелочной фосфатазы — 42,2 Ед/л.

Заключительный диагноз: РПЖ с T3bN1M1b (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)), стадия IV, II клиническая группа (метастазы в костях, забрюшинных, вну-

тригрудных лимфатических узлах, уровень ПСА 4280 нг/мл). Состояние после химиогормональной терапии (дегареликс + доцетаксел с октября 2017 г. по январь 2018 г., 6 курсов), двусторонней орхэктомии (05.02.2018), ДЛТ на шейные позвонки с паллиативной целью (с 04.10.2017 по 19.10.2017) до СОД 32,6 Гр (эквивалентно 38,5 Гр). Состояние в процессе системной лучевой терапии самари-ем оксабиформом 40 мКи (1 введение (21.03.2018)) и ради-ем-223 (4 введения 1 раз в месяц (17.04.2018, 15.05.2018, 14.06.2018, 10.07.2018) и 2 введения 1 раз в 3 мес (октябрь 2018 г., январь 2019 г.)). Частичный ответ — снижение уровня ПСА с 4280 нг/мл (сентябрь 2017 г.) до 0,505 нг/мл (май 2019 г.). Состояние после паллиативной ДЛТ на предстательную железу и малый таз (с 14.11.2018 по 19.12.2018) до СОД 62,5 Гр (эквивалентно 69 Гр). Ремиссия 2 года (уровень ПСА в пределах 0,3–0,5 нг/мл). Биохимический рецидив (декабрь 2020 г.) — постепенный рост уровня ПСА с 0,61 нг/мл (октябрь 2020 г.) до 1,43 нг/мл (28.12.2020). Состояние после 2-го курса системной лучевой терапии радием-223 5500 кБк/мл (22.01.2021, 05.03.2021, 02.04.2021) с повышением уровня ПСА до 1,92 нг/мл (май 2021 г.) и самостоятельным его снижением до 0,542 нг/мл (июнь 2022 г.). Биохимический рецидив (декабрь 2022 г.) — небольшой рост уровня ПСА до 1,67 нг/мл. Стабилизация заболевания.

Осложнение основного заболевания: патологические переломы шейных, грудных, поясничных позвонков, правой лопатки, VII ребра слева, крыла левой подвздошной кости.

Осложнения лечения: остеонекроз верхней челюсти на фоне приема бисфосфонатов.

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения I степени, 2-й функциональный класс; гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия II степени, риск 4; бронхиальная астма, атоническая форма, хронический бронхит, нестойкая ремиссия; дыхательная недостаточность I степени; эмфизема; пневмосклероз; сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсированный; сухая гангрена IV пальца левой стопы; варикозная болезнь нижних конечностей.

Вопросы для обсуждения

- Возможно ли применение радионуклидной терапии радием-223 в фазе гормональной чувствительности мРПЖ при наличии суперскана?
- Возможно ли и имеет ли смысл повторное применение радионуклидной терапии радием-223 и поддерживающего лечения этим препаратом в режиме 1 раза в 3 мес?
- Имеет ли клиническое значение проведение ДЛТ на первичный очаг с паллиативной целью у больных с большой метастатической нагрузкой (для профилактики дизурических и обструктивных расстройств на уровне мочевого пузыря, а также для усиления локального контроля)?

Заключение

Нами приведен случай успешного лечения пациента с низкодифференцированным (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)) метастатическим (с большой метастатической нагрузкой исходно) РПЖ со стартовыми костными осложнениями (патологические переломы шейных, грудных, поясничных позвонков, правой лопатки, VIII ребра слева, крыла левой подвздошной кости) при неблагоприятном прогнозе.

В настоящее время пациент жив. Срок наблюдения и лечения составляет 64 мес (более 5 лет). Больной продол-

жает работать с февраля 2018 г. (59 мес). Уровень ПСА сохраняется в пределах низких значений — до 2,0 нг/мл.

У больного сохранены последующие линии терапии: новейшая гормональная терапия (с возможным использованием 3 препаратов), химиотерапия кабацитакселом (возможен возврат к применению доцетаксела).

Мы осознаем несоблюдение стандартов лечения данного пациента. Все виды лечения выполнялись с согласия больного при подробном разъяснении персонифицированного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Boveé L.M.S., Hulshof M.C.C.M., Vis A.N. et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019;75(3):410–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
3. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7
4. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
5. Saad F., Carles J., Gillessen S. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1306–16. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5
6. Smith M.R., Parker C.C., Saad F. et al. ERA 223: A phase III trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients with bone-predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ESMO Congress Oct 19–23, 2018, Munich, Germany. Ann Oncol* 2018;29(suppl_8). DOI: 10.1093/annonc/mdy424.035

ORCID автора / ORCID of author

В.И. Ширококорд / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». Протокол № 5 от 05.08.2022.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 5 dated 05.08.2022.

The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 22.01.2023. **Принята к публикации:** 13.06.2023.

Article submitted: 22.01.2023. **Accepted for publication:** 13.06.2023.

Карциносаркома предстательной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы

В.С. Суркова¹, Н.Н. Волченко¹, А.М. Лаврова¹, Х.С. Косумова¹, Г.Г. Хакимова^{2,3}, М.В. Гребенкин⁴

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии; Республика Узбекистан, 100070 Ташкент, ул. Багистан, 1;

³кафедра онкологии, детской онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института; Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

⁴Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Виктория Сергеевна Суркова sidorenko.tori@gmail.com

Карциносаркома является редким типом неоплазии с частотой встречаемости менее 1 % среди всех злокачественных новообразований предстательной железы. Данный тип опухоли в большинстве случаев клинически характеризуется отсутствием увеличения уровня простатического специфического антигена, с чем часто связывают наличие у четверти пациентов метастазов на момент постановки диагноза. Карциносаркома предстательной железы имеет крайне неблагоприятный клинический прогноз. С морфологической точки зрения для данного типа опухоли характерна бифазность. Эпителиальный компонент, как правило, представлен низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой. Однако в литературе также описаны наблюдения, в которых аденогенный компонент был представлен протоковой или нейроэндокринной карциномой. Саркоматоидный компонент опухоли может быть представлен любым типом саркомы. На сегодняшний день патогенез развития карциносарком остается неясным. В настоящей статье представлено клиническое наблюдение карциносаркомы предстательной железы у пациента 72 лет.

Ключевые слова: рак предстательной железы, карциносаркома, иммуногистохимия, *ERG*, клинический случай

Для цитирования: Суркова В.С., Волченко Н.Н., Лаврова А.М. и др. Карциносаркома предстательной железы: клиническое наблюдение и обзор литературы. Онкоурология 2023;19(3):113–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-113-118>

Carcinosarcoma of the prostate: clinical observation and literature review

V.S. Surkova¹, N.N. Volchenko¹, A.M. Lavrova¹, Kh.S. Kosumova¹, G.G. Khakimova^{2,3}, M.V. Grebenkin⁴

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology and Radiology; 1 Bagistan St., Tashkent 100070, Republic of Uzbekistan;

³Department of Oncology, Children's Oncology, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

⁴N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Viktoriya Sergeevna Surkova sidorenko.tori@gmail.com

Carcinosarcoma is a rare type of prostate neoplasms and accounts for less than 1 % of all malignant tumors of the prostate. This kind of tumor is characterized by the absence of prostate-specific antigen elevation in most cases, which leads to diagnosis of metastatic disease in a quarter of patients. Moreover, carcinosarcoma of the prostate has an extremely poor clinical prognosis. From the morphological point of a view, biphasicity is a typical feature for these tumors. As a rule, epithelial component is represented by poorly differentiated acinar adenocarcinoma. However, in some literature cases adenogenous component was represented by ductal or neuroendocrine carcinoma. Sarcoma component

can be represented by any sarcoma type. Currently, pathogenesis of carcinosarcomas isn't clear. In this report, we describe a clinical case of carcinosarcoma of the prostate in a 72-year-old male.

Keywords: prostate cancer, carcinosarcoma, immunohistochemistry, ERG, clinical case

For citation: Surkova V.S., Volchenko N.N., Lavrova A.M. et al. Carcinosarcoma of the prostate: clinical observation and literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):113–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-113-118>

Введение

Карциносаркома предстательной железы является очень редким вариантом бифазной опухоли предстательной железы, состоящим из комбинации низкодифференцированного эпителиального и саркоматоидного компонентов [1]. Согласно данным литературы, около четверти пациентов имеют отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [2, 3]. Запущенность процесса у данных пациентов часто связывают с отсутствием значительного роста уровня простатического специфического антигена (ПСА), который является как скрининговым диагностическим маркером, так и фактором прогноза [2, 4, 5].

В данной статье мы описываем клиническое наблюдение карциносаркомы предстательной железы, эпителиальный компонент которой был представлен ацинарной аденокарциномой с суммой баллов по шкале Глисона 9 (G_3), саркоматоидный — недифференцированной полиморфноклеточной саркомой.

Клинический случай

Пациент, 72 лет, при поступлении предъявлял жалобы на никтuriю до 2 раз за ночь. Из анамнеза известно, что в 2013 г. пациенту по поводу рака мочевого пузыря было проведено комбинированное лечение в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря и дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 48 Гр. Далее пациент был оставлен под динамическое амбулаторное наблюдение по месту жительства.

В октябре 2020 г. при профилактическом обследовании у пациента выявлено повышение уровня ПСА до 14 нг/мл, на основании чего выполнена биопсия предстательной железы. При плановом морфологическом исследовании верифицирована ацинарная аденокарцинома предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) (G_2). При магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием отмечалось умеренное увеличение предстательной железы до 46 × 41 × 43 мм с сохранением ее зональности. В периферической зоне левой доли железы, преимущественно на среднем и апикальном уровнях, частично с переходом на транзитную зону определялся неоднородный участок патологически измененного сигнала с мелкими фокусами выхода в окружающую жировую клетчатку, признаками выраженного ограничения диффузии и раннего интенсивного накопления контрастного вещества. На основании комплексного обследования у пациента диагностирована ацинарная аде-

карцинома с суммой баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) (G_2), принято решение о проведении радикального хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Макроскопическое исследование послеоперационного материала: на разрезе ткань предстательной железы серовато-белого цвета с желтыми вкраплениями.

Из присланной жировой клетчатки выделено 28 мягкоэластичных лимфатических узлов диаметром от 0,2 до 1,3 см. При проведении планового морфологического исследования в ткани предстательной железы определялся рост бифазной опухоли. Эпителиальный компонент опухоли был представлен ацинарной аденокарциномой 9 (4 + 5) баллов по шкале Глисона (G_3) с участками светлоклеточного строения, немногочисленными перстневидными клетками и единичными скоплениями внеклеточного муцина, опухолевыми эмболами в просветах лимфатических сосудов, пери- и интраневральным ростом. Саркоматоидный компонент опухоли был представлен разнонаправленными клеточными пучками, сформированными веретеновидными и овальными клетками с необильной эозинофильной цитоплазмой, с полиморфными ядрами, в части которых четко видны ядрышки. Среди веретеновидных клеток определялись немногочисленные крупные полигональные клетки с умеренной эозинофильной цитоплазмой, содержащие по несколько ядер. В опухоли выявлялась умеренно выраженная митотическая активность до 5 митозов в 10 полях зрения ($\times 400$). Некрозы не визуализировались (рис. 1).

Опухоль инфильтрировала апекс, все зоны обеих долей железы, врастала в капсулу с выходом в прилежащую клетчатку на участке протяженностью около 1 см. Саркоматоидный компонент опухоли преимущественно расположен в периферической, переходной и центральной зонах левой доли предстательной железы. Комплексы опухоли выявлялись в зоне коагуляционного некроза в области апекса (протяженностью 2 мм) и передней части переходной области слева (протяженностью 1 мм). Простатическая часть уретры и семенные пузырьки — без опухолевого роста.

В 1 из 5 исследованных лимфатических узлов, выделенных из фрагмента жировой клетчатки, маркированного как «внутренняя подвздошная клетчатка слева», определялся метастаз ацинарной аденокарциномы с прорастанием капсулы лимфатического узла и экстракапсулярным распространением. В остальных 27 исследованных лимфатических узлах отмечались гистиоцитоз синусов, отложения микрокальцинатов.

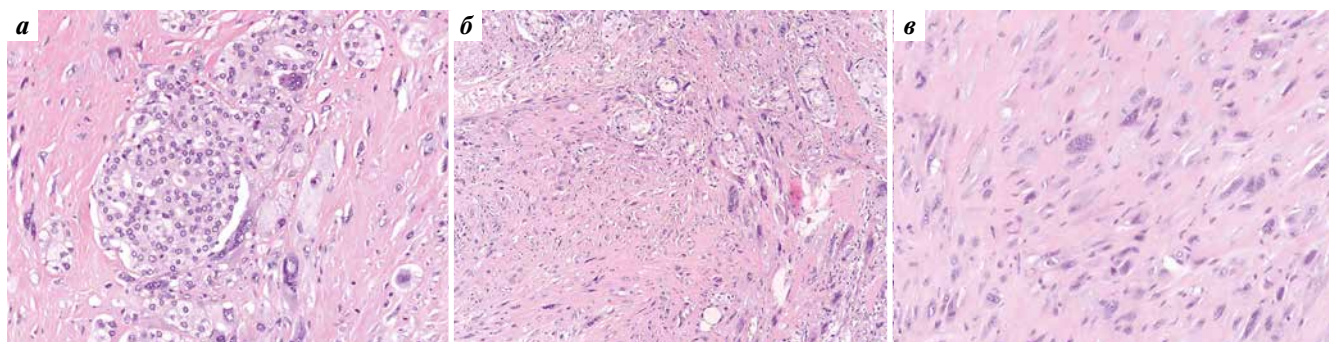


Рис. 1. Морфологическая картина опухоли: эпителиальный компонент опухоли представлен ацинарной аденокарциномой G₃, саркоматозный состоит из разнонаправленных клеточных пучков, сформированных веретеновидными и овальными клетками, среди которых определяются немногочисленные крупные полигональные клетки, многоядерные клетки (окраска гематоксилином и эозином, ×100 (а, б), ×200 (в))

Fig. 1. Morphological profile of the tumor: epithelial component of the tumor is represented by acinar adenocarcinoma G₃, sarcoma component consists of multidirectional cell bundles formed by spindle-like and oval cells, among which there are a few large polygonal and multinucleated cells (hematoxylin and eosin staining, ×100 (a, b), ×200 (v))

При проведении планового иммуногистохимического исследования в эпителиальном компоненте опухоли отмечались диффузная экспрессия СКАЕ1/АЕ3 (рис. 2, а), а также очаговая экспрессия ERG (рис. 2, б) и рецепторов андрогена (рис. 2, в), экспрессия ПСА отсутствовала как в эпителиальном, так и в саркоматозном компоненте опухоли. В саркоматозном компоненте опухоли отме-

чались диффузная экспрессия виментина (рис. 2, г), очаговая экспрессия гладкомышечного актина (рис. 2, д) и CD68 (рис. 2, е). Экспрессия десмина, S100, CD34 не выявлена в обоих компонентах опухоли.

На основании морфологической и иммуногистохимической картины выставлен заключительный патолого-анатомический диагноз — карциносаркома предстатель-

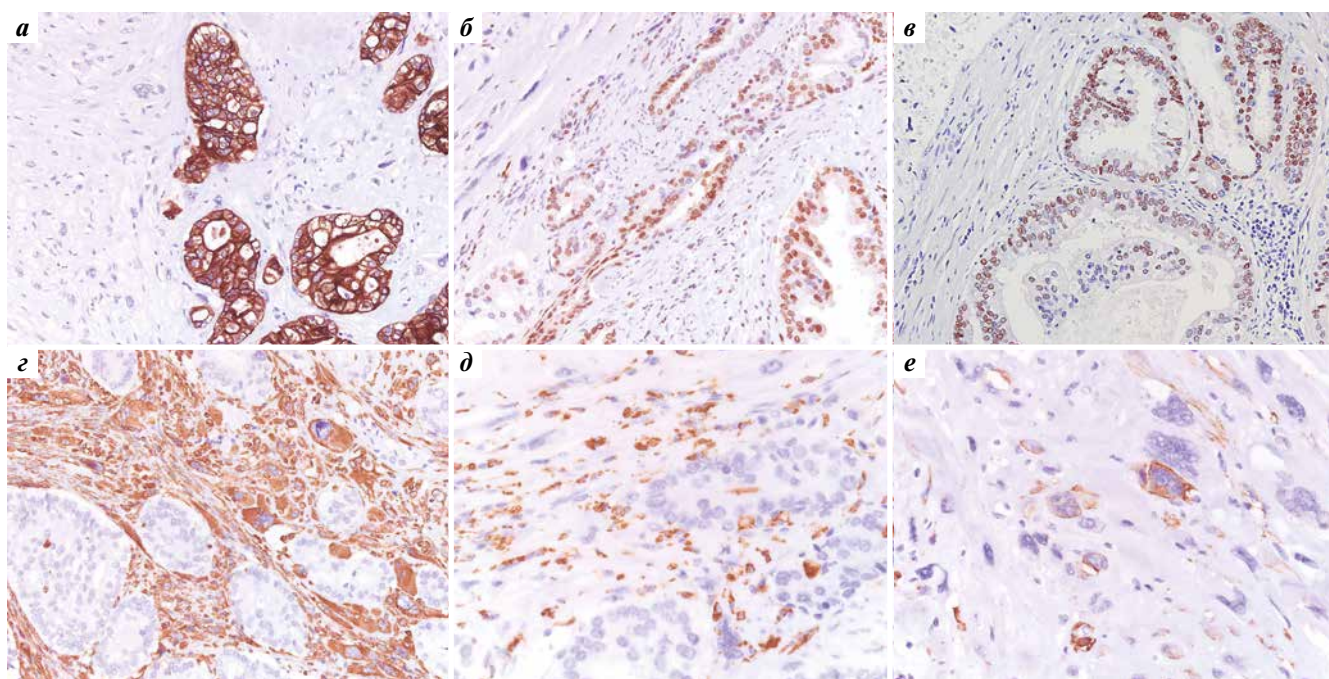


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование: а — положительная цитоплазматическая реакция с СКАЕ1/АЕ3 в эпителиальном компоненте опухоли (×200); б — очаговая положительная ядерная реакция с ERG в эпителиальном компоненте опухоли (×400); в — очаговая положительная экспрессия рецепторов андрогена в эпителиальном компоненте опухоли (×200); г — положительная цитоплазматическая реакция с виментином в саркоматозном компоненте опухоли (×200); д — очаговая положительная цитоплазматическая реакция с гладкомышечным актином в саркоматозном компоненте опухоли (×400); е — очаговая положительная цитоплазматическая реакция с CD68 в саркоматозном компоненте опухоли (×400)

Fig. 2. Immunohistochemical examination: а — CKAE1/AE3-positive cytoplasmic staining in the epithelial component of the tumor (×200); б — focal ERG-positive nuclear staining in the epithelial component of the tumor (×400); в — focal androgen receptor-positive nuclear staining in the epithelial component of the tumor (×200); г — vimentin-positive cytoplasmic staining in the sarcoma component of the tumor (×200); д — focal SMA-positive cytoplasmic staining in the sarcoma component of the tumor (×400); е — focal CD68-positive cytoplasmic staining in the sarcoma component of the tumor (×400)

ной железы: эпителиальный компонент представлен ацинарной аденокарциномой G_5 (9 (4 + 5) баллов по шкале Глисона), саркоматоидный компонент — недифференцированной полиморфноклеточной саркомой.

Обсуждение

Карциносаркома предстательной железы является очень редким типом неоплазии с крайне неблагоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости. Согласно данным литературы, встречаемость данной злокачественной опухоли составляет менее 1 % среди всех злокачественных новообразований предстательной железы [4]. Эпителиальный компонент опухоли, как правило, представлен низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой. Однако описаны наблюдения, в которых эпителиальный компонент был представлен протоковой и нейроэндокринной карциномой предстательной железы [6]. Саркоматоидный компонент опухоли вариабелен и может быть любым типом мезенхимальной опухоли, например лейомиосаркомой, остеосаркомой, хондросаркомой, фибросаркомой, ангиосаркомой [1, 2, 4, 7]. При проведении иммуногистохимического исследования в большинстве случаев отмечается потеря экспрессии ПСА в обоих компонентах опухоли, а также рецепторов андрогенов, что влияет на сложность диагностики данного типа опухолей, а также на успешность дальнейшего лечения [1, 8–11].

Впервые карциносаркомы описаны в 1863 г. Рудольфом Вирховым. Он же выдвинул гипотезу о происхождении данного типа опухоли путем возникновения обоих компонентов по отдельности и смешивания их между собой или путем развития из одного типа клеток, дающих начало как эпителиальному, так и саркоматоидному компоненту [12]. Дальнейшие исследования данного типа опухолей отводят ведущую роль в их развитии эпителиально-мезенхимальному переходу [1, 10, 12, 13].

Точный механизм возникновения карциносарком до сих пор до конца не изучен. На сегодняшний день предложено несколько гипотез их развития: 1) синхронное возникновение карциномы и саркомы из соседних тканей предстательной железы; 2) развитие из незрелых тотипотентных стволовых клеток; 3) саркомная дифференцировка при аденокарциноме предстательной железы [14]; 4) вторичное развитие саркоматоидного компонента после проведения гормональной или лучевой терапии по поводу рака предстательной железы [15]. Во многих исследованиях авторы отмечают, что большая часть пациентов с диагнозом карциносаркомы предстательной железы имеют в анамнезе диагностированный ранее рак предстательной железы с проведенным соответствующим консервативным

лечением [9, 10, 16, 17]. В молекулярно-генетических аспектах развития карциносарком предстательной железы в зарубежной литературе значительная роль отводится перестройке гена *ERG* в обоих компонентах опухоли [8, 11].

Наиболее обширный ретроспективный анализ представлен в описании 70 клинических случаев карциносаркомы предстательной железы у пациентов, в период с 2002 по 2012 г. получавших лечение в госпитале Джона Хопкинса или направляющих в него гистологический материал для консультирования. В данном исследовании выживаемость у пациентов с нераспространенным процессом оказалась значительно выше, чем у пациентов с инвазией в мочевой пузырь или с наличием метастазов, и достигла 5 лет и более. Почти у 80 % пациентов, анамнестические данные которых были доступны, постановка окончательного диагноза карциносаркомы предстательной железы заняла от 9 мес до 20 лет [9].

Схожие данные о первичной диагностике ацинарной аденокарциномы предстательной железы с проведением соответствующего консервативного лечения у большей части пациентов, которым в дальнейшем будет диагностирована карциносаркома, встречаются в литературе [10, 18].

В более раннем крупном ретроспективном анализе клинических наблюдений отмечено, что риск смерти пациентов через год после постановки диагноза карциносаркомы предстательной железы составляет 20 %. При этом отсутствовала корреляция выживаемости пациентов с морфологическими особенностями опухоли, анамнезом, предшествующей лучевой терапией [19].

На сегодняшний день не существует единых клинических рекомендаций по лечению карциносарком предстательной железы, что значительно ухудшает прогноз у пациентов данной группы. При локализованном опухолевом процессе радикальное хирургическое лечение с последующей лучевой терапией, по данным литературы, редко приводит к прогрессированию процесса. Однако при распространенном опухолевом процессе использование антагонистов андрогеновых рецепторов не имеет эффективного воздействия на компонент саркомы, а также на эпителиальный в случае потери экспрессии рецепторов к андрогенам опухолевыми клетками, что часто приводит к прогрессированию заболевания [6, 9, 10, 20].

Заключение

В данном клиническом обзоре мы описываем редкий случай развития карциносаркомы предстательной железы, возможно связанный патогенетически с проведенной пациенту ранее лучевой терапией по поводу рака мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salvi S., Casadio V., Martignano F. et al. Carcinosarcoma of the prostate: case report with molecular and histological characterization. *Int J Biol Markers* 2018;33(4):540–4. DOI: 10.1177/1724600818791463
2. Furlan S.R., Kang D.J., Armas A. Prostatic carcinosarcoma with lung metastases. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:790790. DOI: 10.1155/2013/790790
3. Goto T., Maeshima A., Oyamada Y., Kato R. Solitary pulmonary metastasis from prostate sarcomatoid cancer. *World J Surg Oncol* 2010;8(1):101. DOI: 10.1186/1477-7819-8-101
4. Al-Saadi N., Al-Musawi S., Khan Y., Dawam D. An unusual presentation of prostate cancer posing a diagnostic dilemma: a case report. *Urol Case Rep* 2020;34:101432. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101432
5. Zizi-Sermpetzoglou A., Savvaidou V., Tepelenis N. et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3(3):319–22.
6. Perez N., Castillo M., Santos Y. et al. Carcinosarcoma of the prostate: two cases with distinctive morphologic and immunohistochemical findings. *Virchows Arch* 2005;446(5):511–6. DOI: 10.1007/s00428-005-1239-x
7. Fukawa T., Numata K., Yamanaka M. et al. Prostatic carcinosarcoma: a case report and review of literature. *Int J Urol* 2003;10(2):108–13. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2003.00574.x
8. Rodrigues D.N., Hazell S., Miranda S. et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: ERG fluorescence *in-situ* hybridization confirms epithelial origin. *Histopathology* 2015;66(6):898–901. DOI: 10.1111/his.12493
9. Markowski M.C., Eisenberger M.A., Zahurak M. et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: retrospective review of a case series from the Johns Hopkins hospital. *Urology* 2015;86(3):539–43. DOI: 10.1016/j.urol.2015.06.011
10. Huang X., Cai S.L., Xie L.P. Prostatic carcinosarcoma seven years after radical prostatectomy and hormonal therapy for prostatic adenocarcinoma: a case report. *World J Clin Cases* 2021;9(22):6388–92. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i22.6388
11. Alhamar M., Vladislav I.T., Smith S.C. et al. Gene fusion characterisation of rare aggressive prostate cancer variants – adenosquamous carcinoma, pleomorphic giant-cell carcinoma, and sarcomatoid carcinoma: an analysis of 19 cases. *Histopathology* 2020;77(6):890–9. DOI: 10.1111/his.14205
12. Pang A., Carhini M., Moreira A.L., Maki R.G. Carcinosarcomas and related cancers: tumors caught in the act of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Oncol* 2018;36(2):210–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9523
13. Wei W., Li Q.G., Long X. et al. Sarcomatoid carcinoma of the prostate with bladder invasion shortly after androgen deprivation: two case reports. *World J Clin Cases* 2021;9(7):1668–75. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i7.1668
14. Altay C., Seçil M., Demir Ö. et al. Imaging findings of prostate carcinosarcoma: a case report. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(4):e139–41. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.02.001
15. Selvaraj N., Ragavan N., Shah S.N. Carcinosarcoma of the prostate masquerading as benign prostatic enlargement: lesson learned. *Eur Urol Open Sci* 2021;23:9–12. DOI: 10.1016/j.euros.2020.11.006
16. Aggarwal S., Mitra S., Dewan A., Durga G. Carcinosarcoma prostate with osteosarcomatous differentiation: a rare *de novo* presentation. *BMJ Case Rep* 2019;12(6):e230116. DOI: 10.1136/bcr-2019-230116
17. Huan Y., Idrees M., Gribetz M.E., Unger P.D. Sarcomatoid carcinoma after radiation treatment of prostatic adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(2):142–5. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2006.08.008
18. Zhao S., Komori T., Inoue A. et al. Rare case of sarcomatoid carcinoma of the prostate with metastatic skin tumor manifestation. *J Dermatol* 2020;47(8):e304–5. DOI: 10.1111/1346-8138.1542
19. Hansel D.E., Epstein J.I. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: A study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(10):1316–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000209838.92842.bf
20. Dudani S., Malik A., Sandhu A.S., Mani N.S. Pseudohyperplastic variant of adenocarcinoma as a component of α -methyl-CoA-racemase (AMCR negative) carcinosarcoma of the prostate. *Indian J Urol* 2015;31(2):136–8. DOI: 10.4103/0970-1591.152921

Вклад авторов

В.С. Суркова, А.М. Лаврова: анализ данных литературы, написание текста статьи, редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;

Н.Н. Волченко: финальное редактирование статьи, проведение морфологического и иммуногистохимического исследований;

Х.С. Косумова, Г.Г. Хакимова, М.В. Гребенкин: анализ данных литературы, редактирование статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors' contributions

V.S. Surkova, A.M. Lavrova: literature data analysis, article writing, article editing, morphological and immunohistochemical testing;

N.N. Volchenko: final article editing, morphological and immunohistochemical testing;

Kh.S. Kosumova, G.G. Khakimova, M.V. Grebenkin: literature data analysis, article editing.

All authors made significant contributions to article preparation, read and approved the final version prior to publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Суркова / V.S. Surkova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>

Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>

А.М. Лаврова / A.M. Lavrova: <https://orcid.org/0000-0002-8668-6108>

Х.С. Косумова / Kh.S. Kosumova: <https://orcid.org/0000-0002-1052-425X>

Г.Г. Хакимова / G.G. Khakimova: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

М.В. Гребенкин / M.V. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0001-6415-9596>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Метанефральная аденома почки: клинический случай и обзор литературы

Е.В. Гребенкин^{1,2}, А.М. Пшихачев^{3,4}, Б.Е. Осмоловский³, А.А. Епишкина^{1,2}, Е.Ю. Кожевникова¹,
Н.И. Сорокин⁴, А.А. Камалов^{3,4}

¹ООО «ЮНИМ»; Россия, 101000 Москва, пер. Подсосенский, 23, стр. 6;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31;

³АО «Клиника «К+31»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, корп. 1

Контакты: Евгений Валерьевич Гребенкин grebenkin_urolog@mail.ru

Метанефральная аденома – редкая доброкачественная опухоль почки, характеризующаяся благоприятным прогнозом. Эти новообразования часто интерпретируются на дооперационном этапе как злокачественные, так как не имеют специфических признаков по данным инструментальных методов визуализации, что приводит к избыточному оперативному лечению в объеме нефрэктомии. Следовательно, гистологическая верификация является «золотым стандартом» диагностики. Морфологическая картина метанефральной аденомы во многом схожа с такими опухолями почки, как папиллярный почечно-клеточный рак и нефробластома (опухоль Вильмса), поэтому иногда требуется проведение дополнительных методов исследования, включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические. В данной статье мы сообщаем о редком клиническом случае метанефральной аденомы у женщины 47 лет. Представлены результаты клинко-инструментального исследования, морфологические особенности опухоли. Также представлен обзор литературы, посвященной клиническим, морфологическим и молекулярным аспектам данной опухоли.

Ключевые слова: метанефральная аденома, нефробластома, опухоль Вильмса, папиллярный почечно-клеточный рак, мутация *BRAF*

Для цитирования: Гребенкин Е.В., Пшихачев А.М., Осмоловский Б.Е. и др. Метанефральная аденома почки: клинический случай и обзор литературы. Онкоурология 2023;19(3):119–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-119-125>

Metanephric adenoma of the kidney: clinical case and literature review

E.V. Grebenkin^{1,2}, A.M. Pshikhachev^{3,4}, B.E. Osmolovskiy³, A.A. Epishkina^{1,2}, E.Yu. Kozhevnikova¹,
N.I. Sorokin⁴, A.A. Kamalov^{3,4}

¹UNIM; Build. 6, 26 Podsosenskiy Pereulok, Moscow 101000, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia;

³K+31 Clinic; Build. 4, 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University; Build. 1, 27 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119192, Russia

Contacts: Evgeniy Valer'evich Grebenkin grebenkin_urolog@mail.ru

Metanephric adenoma is a rare benign kidney tumor with a favorable prognosis. These neoplasms are often interpreted as malignant at the preoperative stage, since they do not have specific characteristics showing during instrumental imaging methods, which leads to excessive surgical treatment in the context of nephrectomy volume. Therefore, histological verification is the gold standard for diagnosis. The morphological features of metanephric adenoma are in many ways similar to such kidney tumors as papillary renal cell carcinoma and nephroblastoma (Wilms' tumor), so sometimes additional research methods are required, including immunohistochemical and molecular genetic ones. In this article, we report a rare clinical case of metanephric adenoma in a forty-seven-year-old woman. The results of clinical and instrumental exams, as well as morphological features of the tumor are presented. A review of the literature on the clinical, morphological, and molecular aspects of this tumor is also presented.

Keywords: metanephric adenoma, nephroblastoma, Wilms' tumor, papillary renal cell carcinoma, *BRAF* mutation

For citation: Grebenkin E.V., Pshikhachev A.M., Osmolovskiy B.E. et al. Metanephric adenoma of the kidney: clinical case and literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):119–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-119-125>

Введение

Метанефральная аденома является редким доброкачественным новообразованием почки, впервые описанным в 1980 г. как нефрогенная нефрома [1]. Эта опухоль характеризуется низким уровнем пролиферативной активности с благоприятным исходом и встречается в разных возрастных группах с преобладанием женщин (соотношение женщин и мужчин 2:1) [2, 3]. Однако в литературе описаны несколько случаев метастазирования данной опухоли [4, 5], а также случай псевдометастатического поражения паранефрального лимфатического узла [3].

По данным клинко-инструментальных методов исследования метанефральную аденому сложно отличить от других опухолей почек, в том числе от злокачественных. Поэтому гистологическая диагностика играет решающую роль. В свою очередь, морфологическая диагностика метанефральной аденомы также может быть затруднена [6, 7]. Дифференциальный диагноз включает нефробластому (опухоль Вильмса), особенно у детей, и солидный вариант папиллярного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов, оба характеризуются агрессивным течением [7, 8]. Таким образом, в некоторых сомнительных случаях требуются проведение иммуногистохимического исследования и анализ флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для идентификации метанефральной аденомы. Кроме этого,

для метанефральной аденомы характерно наличие мутаций *BRAF* V600E, которые повышают его киназную активность и конститутивно активируют передачу сигналов ERK, способствуя выживанию клеток [9].

В настоящей статье представлен клинический случай пациентки 47 лет с метанефральной аденомой правой почки, а также обзор литературы, посвященной данному новообразованию, с акцентом на инструментальные, морфологические, иммуногистохимические характеристики и гистологическую дифференциальную диагностику этой редкой опухоли.

Клинический случай

У пациентки С., 47 лет, при ультразвуковом исследовании, выполненном в плановом порядке, выявлено объемное гипоехогенное образование правой почки с четким ровным контуром, округлой формы, размером 60 × 63 мм. При цветовом доплеровском картировании регистрировался обедненный кровоток в опухолевой ткани.

В целях подтверждения диагноза пациентке была выполнена компьютерная томография с контрастированием, при которой подтверждено наличие образования нижнего сегмента правой почки неоднородной солидной структуры размером 56 × 60 × 63 мм. Образование с четким ровным контуром, без признаков инвазии в окружающие ткани — больше похоже с гиповаскулярным почечно-клеточным раком (рис. 1).

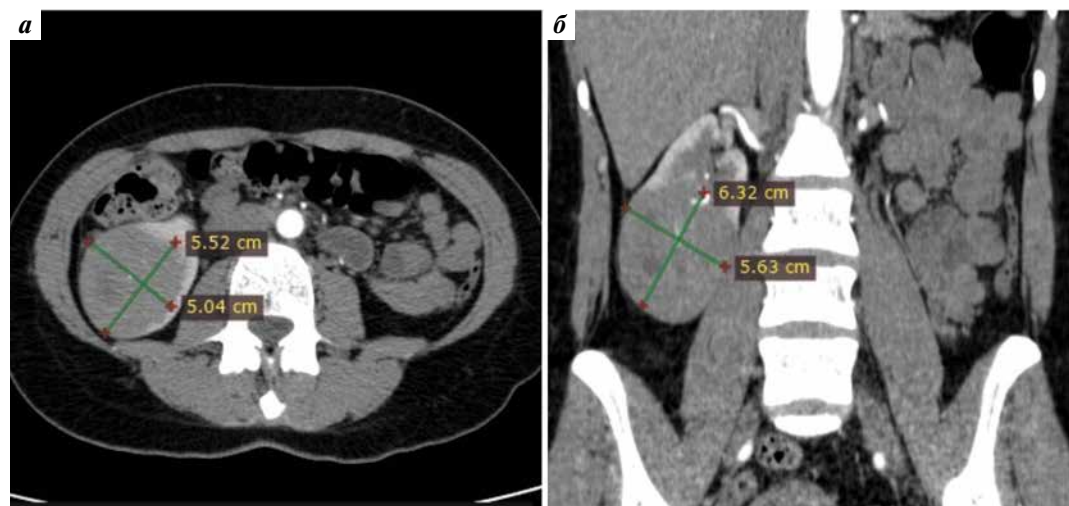


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза: опухоль нижнего сегмента правой почки с неравномерным и слабо выраженным накоплением контрастного препарата: а — аксиальный срез; б — фронтальный срез

Fig. 1. Multislice spiral computer tomography, arterial phase: tumor of the lower segment of the right kidney with heterogenous and low accumulation of the contrast agent: а — axial section; б — frontal section



Рис. 2. Макропрепарат: а — опухолевый узел; б — опухолевый узел (продольный разрез)
Fig. 2. Macropreparation: а — tumor node; б — tumor node (longitudinal section)

Результаты лабораторного исследования демонстрировали невыраженный тромбоцитоз в периферической крови ($433 \times 10^9/\text{л}$), увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (41,5 с), остальные показатели в пределах нормы.

В урологическом отделении Клиники «К+31» в плановом порядке пациентке была выполнена лапароскопическая резекция правой почки без технических трудностей. Время операции составило 105 мин, время тепловой ишемии — 13 мин, объем кровопотери — 50 мл, длительность госпитализации — 3 сут.

Исследование операционного материала осуществлялось в патоморфологической лаборатории ООО «ЮНИМ». Материал представлен фрагментом почки с опухолью и участком жировой клетчатки общим размером $85 \times 75 \times 50$ мм. Опухоль узлового вида, на разрезе представлена тканью однородного вида, серовато-желтого цвета, диаметром 70 мм (рис. 2).

Осуществлена оценка гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (рис. 3, а).

Опухоль характеризуется четкими границами, без капсулы, представлена плотно упакованными мелкими тубулами из опухолевых клеток со скудной цитоплазмой и слабо полиморфными округлыми и овальными ядрами, с малым количеством стромы, с участком фиброзирования, без некрозов. Опухоль не распространяется на прилежащую жировую клетчатку.

В целях уточнения гистологического типа опухоли выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 3, б–г). Обнаружены диффузное ядерное окрашивание клеток опухоли WT1 (клон WT49, Leica) и отсутствие окрашивания клеток опухоли CK7 (клон RN7, Leica), AMACR (клон p504s, Cell Marque) и EMA (клон GP1.4, Leica). Также выявлено цитоплазматическое окрашивание клеток опухоли BRAF V600E (клон VE1, Abcam).

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют метанефральной аденоме.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана под динамическое наблюдение.

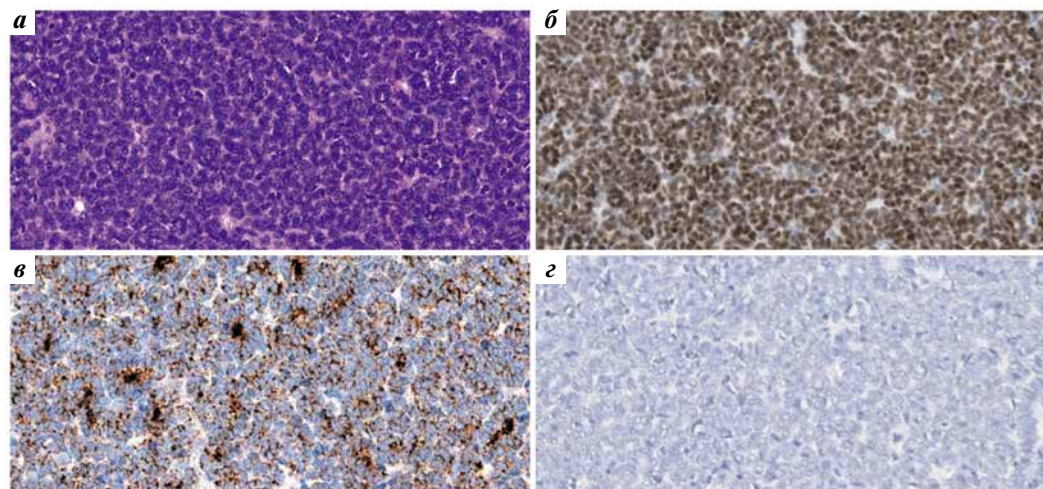


Рис. 3. Гистологическое исследование опухоли: а — окраска гематоксилином и эозином ($\times 200$); б — диффузное ядерное окрашивание WT1 ($\times 200$); в — цитоплазматическое окрашивание BRAF V600E ($\times 200$); г — отсутствие окрашивания CK7 ($\times 200$)
Fig. 3. Histological examination of tumor: а — hematoxylin and eosin staining ($\times 200$); б — diffuse nuclear staining of WT1 ($\times 200$); в — cytoplasmic staining of BRAF V600E ($\times 200$); г — no staining of CK7 ($\times 200$)

Обсуждение

В подавляющем большинстве случаев первичные эпителиальные опухоли почки являются злокачественными, доброкачественные опухоли встречаются редко. Метанефральная аденома, на долю которой приходится менее 1 % эпителиальных новообразований почек у взрослых, происходит из остатков эмбриональной почечной ткани [10]. Метанефральные аденомы чаще наблюдаются у пациентов среднего и пожилого возраста, преимущественно у женщин [2, 3]. У большинства пациентов опухоль бессимптомна, однако в некоторых случаях могут наблюдаться макрогематурия и боль в животе, также может развиваться полицитемия, что связано с эритропоэтином и другими цитокинами, секретируемыми опухолью [11].

Метанефральные аденомы являются доброкачественными опухолями, которые часто интерпретируются на дооперационном этапе как злокачественные, что приводит к избыточному оперативному лечению в объеме нефрэктомии. На сегодняшний день имеется относительно небольшое количество работ, посвященных особенностям метанефральных аденом по данным инструментальных методов исследования. Так, ультразвуковое исследование демонстрирует, как правило, гипоехогенное, солидное образование с четкими границами, однако описаны изоэхогенные и гиперэхогенные опухоли. Цветовое доплеровское исследование демонстрирует отсутствие кровотока или снижение сигналов кровотока в опухоли [12, 13]. В одной из работ по данным ультразвукового исследования с контрастным усилением в опухоли отмечены слабое контрастирование по сравнению с прилежащим нормальным корковым веществом почки и быстрый клиренс в медуллярную фазу, что свидетельствует о гиповаскулярности метанефральной аденомы [13].

Компьютерная томография без контрастирования демонстрирует изоденсные или гиперденсные образования с нечеткими границами, в части случаев отмечалась кальцификация. В исследовании T. Jiang и соавт. среднее значение рентгеновской плотности опухоли составило $38,87 \pm 6,66$ единиц Хаунсфильда (HU) [12].

По данным компьютерной томографии с контрастированием степень усиления сигнала в метанефральной аденоме была ниже по сравнению с окружающей паренхимой почки [2, 12, 14, 15]. Так, в исследовании T. Jiang и соавт. степень усиления в опухоли и почечной паренхиме составила в корковой, кортикомедуллярной и экскреторной фазах $55,71 \pm 17,74$ HU против $135,30 \pm 41,91$ HU, $67,77 \pm 16,86$ HU против $160,32 \pm 26,49$ HU и $65,62 \pm 15,99$ HU против $152,09 \pm 20,77$ HU соответственно [12].

По данным магнитно-резонансной томографии метанефральная аденома визуализируется как умеренно гипointенсивное или изоинтенсивное образование на T1-взвешенных изображениях и гипо-, изоинтен-

сивное или умеренно гиперинтенсивное образование на T2-взвешенных изображениях [2, 12, 16, 17], а также гиперинтенсивное на диффузных взвешенных изображениях [12]. Подобные результаты могут быть связаны с тесным расположением опухолевых клеток, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и уменьшенным количеством стромальных компонентов в опухоли, что ограничивает свободное движение молекул воды.

В целом метанефральные аденомы не имеют специфических признаков по данным инструментальных методов визуализации, позволяющих достоверно провести дифференциальный диагноз с другими гиповаскулярными образованиями почки, такими как папиллярный почечно-клеточный рак, хромофобный почечно-клеточный рак, ангиомиолипома с малым содержанием жирового компонента, а также с опухолью Вильмса, что может быть причиной неверной интерпретации на дооперационном этапе. Следовательно, гистологическая верификация является «золотым стандартом» диагностики.

Гистологически метанефральная аденома построена из эмбриональных эпителиальных клеток со скудной цитоплазмой, с мелкими округлыми ядрами, без выраженных ядрышек и, как правило, без митозов, образующих небольшие плотно упакованные ацинарные структуры, лежащие в гиалинизированной, отечной малоклеточной строме; могут встречаться псаммомные тельца [18].

Морфологическая картина метанефральной аденомы во многом схожа с такими опухолями почки, как папиллярный почечно-клеточный рак и нефробластома (опухоль Вильмса). Иммуногистохимическое исследование позволяет провести дифференциальную диагностику между этими опухолями (табл. 1). Для метанефральной аденомы характерны экспрессия в опухолевых клетках WT1 и CD57 и отсутствие экспрессии CK7 и AMACR [7, 11, 13, 19–21].

Молекулярно-генетические исследования позволяют уточнить диагноз в сложных случаях. Большинство зарегистрированных метанефральных аденом демонстрируют отсутствие трисомии хромосом 7 и 17 и потери Y-хромосомы, наличие которых характерно для папиллярного почечно-клеточного рака [22–24].

Онкоген *BRAF* обычно регулирует деление и дифференцировку клеток посредством сигнального пути MAP-киназы. Мутации *BRAF*, идентифицированные в некоторых солидных опухолях и гемобластозах, вызывают конститутивную активацию пути, описанного в меланоме. Большинство мутаций *BRAF* связано с трансверсией тимина-аденина, что приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне V600 (V600E) [25]. В серии исследований сообщается о наличии мутации гена *BRAF* V600E, V600D и V600K в метанефральных аденомах (табл. 2) [9, 22, 25–29].

Таблица 1. Иммуногистохимический профиль метанефральной аденомы, папиллярного почечно-клеточного рака и нефробластомы (адаптировано из [21])**Table 1.** Immunohistochemical profile of metanephric adenoma, papillary renal cell carcinoma and nephroblastoma (adapted from [21])

Опухоль Tumor	WT1	CD57	CD56	AMACR	CK7	Pan-CK	EMA
Метанефральная аденома Metanephric adenoma	+	+	–	–	–	–	–
Папиллярный почечно-клеточный рак Papillary renal cell carcinoma	–	–	–	+	+	+	+
Нефробластома Nephroblastoma	+	–	+	–	–	+/-	+/-

Таблица 2. Мутация *BRAF* в метанефральной аденоме (адаптировано из [22] и [25])**Table 2.** *BRAF* mutation in metanephric adenoma (adapted from [22] and [25])

Исследование, год, источник Study, year, source	Число пациентов Number of patients	Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	Пол Sex	Средний размер опухоли (диапазон), см Mean tumor size (range), cm	Мутация <i>BRAF</i> , n (%) <i>BRAF</i> mutation, n (%)	Тип мутации Mutation type
A. Calìo и соавт., 2016 [25] Обзор предыдущих исследований и собственное исследование A. Calìo et al., 2016 [25] Review of previous studies and own research	103	52 (5–84)	Женский – 72 Мужской – 28 Неизвестно – 3 Female – 72 Male – 28 Unknown – 3	3,4 (1,1–8)	91 (88)	V600E (89) V600D (2)
Y. Ding и соавт., 2018 [26] Y. Ding et al., 2018 [26]	27	39 (12–80)	Женский – 9 Мужской – 18 Female – 9 Male – 18	3,1 (2–7)	22 (81)	V600E
S.E. Wobker и соавт., 2019 [9] S.E. Wobker et al., 2019 [9]	10	42 (10–62)	Женский – 6 Мужской – 4 Female – 6 Male – 4	2,7 (1,3–3,5)	8 (80)	V600E
A. Catic и соавт., 2020 [27] A. Catic et al., 2020 [27]	28	52 (9–73)	Женский – 17 Мужской – 10 Female – 17 Male – 10	3 (0,5–12)	15 (53)	V600E
A. Chan и соавт., 2020 [28] A. Chan et al., 2020 [28]	12	54 (38–76)	Женский – 11 Мужской – 1 Female – 11 Male – 1	2,9 (1–6)	12 (100)	V600E
N. Lenci и соавт., 2021 [29] N. Lenci et al., 2021 [29]	1	73	Женский Female	3,2	1 (100)	V600K
E. Rodríguez-Zarco и соавт., 2022 [22] E. Rodríguez-Zarco et al., 2022 [22]	4	54 (19–65)	Женский – 1 Мужской – 3 Female – 1 Male – 3	3,7 (1,5–6)	3 (75)	V600E

Большинство метанефральных аденом являются доброкачественными, и редко сообщается об их инвазивном и метастатическом биологическом поведении [5, 30]. Лечение метанефральной аденомы остается хирургическим. При этом предпочтение отдается орга-

носберегающей операции – резекции почки. В случаях технической невозможности выполнения органосохраняющей операции, связанной с анатомическими особенностями соотношения опухоли и почки, показана радикальная нефрэктомия.

Заключение

Представлен клинический случай метанефральной аденомы почки, а также обзор литературы, посвященный клиническим, морфологическим и молекулярным аспектам данной опухоли. С учетом отсутствия специфических признаков метанефральной аденомы по данным инструментальных методов визуализации, а также схожести морфологического строения с такими зло-

качественными новообразованиями почки, как папиллярный почечно-клеточный рак и нефробластома (опухоль Вильмса), иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования являются эффективным методом диагностики этой опухоли. Метанефральные аденомы являются редкими опухолями почки, поэтому важно обмениваться опытом их диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pages A., Granier M. Nephrogenic nephroma. *Arch Anat Cytol Pathol* 1980;28(2):99–103.
- Bastide C., Rambeaud J.J., Bach A.M., Russo P. Metanephric adenoma of the kidney: clinical and radiological study of nine cases. *BJU Int* 2009;103:1544–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08357.x
- Paner G.P., Turk T.M., Clark J.I. et al. Passive seeding in metanephric adenoma: a review of pseudometastatic lesions in perinephric lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(10):1317–21. DOI: 10.5858/2005-129-1317-PSIMAA
- Renshaw A.A., Freyer D.R., Hammers Y.A. Metastatic metanephric adenoma in a child. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):570–4. DOI: 10.1097/00000478-200004000-00012
- Drut R., Drut R.M., Ortolani C. Metastatic metanephric adenoma with foci of papillary carcinoma in a child: a combined histologic, immunohistochemical, and FISH study. *Int J Surg Pathol* 2001;9(3):241–7. DOI: 10.1177/106689690100900313
- Choueiri T.K., Chevillat J., Palescandolo E. et al. *BRAF* mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol* 2012;62(5):917–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.051
- Udager A.M., Pan J., Magers M.J. et al. Molecular and immunohistochemical characterization reveals novel *BRAF* mutations in metanephric adenoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):549–57. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000377
- Kinney S.N., Eble J.N., Hes O. et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma. *Mod Pathol* 2015;28(9):1236–48. DOI: 10.1038/modpathol.2015.81
- Wobker S.E., Matoso A., Pratilas C.A. et al. Metanephric adenoma-epithelial wilms tumor overlap lesions: an analysis of *BRAF* status. *Am J Surg Pathol* 2019;43(9):1157–69. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001240
- Muir T.E., Chevillat J.C., Lager D.J. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: a histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1290–6. DOI: 10.1097/00000478-200110000-00010
- Wang P., Tian Y., Xiao Y. et al. A metanephric adenoma of the kidney associated with polycythemia: a case report. *Oncol Lett* 2016;11(1):352–4. DOI: 10.3892/ol.2015.3868
- Jiang T., Li W., Lin D. et al. Imaging features of metanephric adenoma and their pathological correlation. *Clin Radiol* 2019;74(5):408.e9–17. DOI: 10.1016/j.crad.2019.01.013
- Zhu D., Zhu L., Wu J. et al. Metanephric adenoma: association between the imaging features of contrast-enhanced ultrasound and clinicopathological characteristics. *Gland Surg* 2021;10(8):2490–9. DOI: 10.21037/gs-21-437
- Torricelli F.C., Marchini G.S., Campos R.S. et al. Metanephric adenoma: clinical, imaging, and histological findings. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(2):359–61. DOI: 10.1590/S1807-59322011000200030
- Li G., Fu F., Song H. et al. Computed tomography imaging spectrum and the histopathological features of adult metanephric adenoma. *Br J Radiol* 2015;88(1051):20140807. DOI: 10.1259/bjr.20140807
- Delzongle M., Boukamel S., Kemeny F. et al. Metanephric adenoma: MR imaging features with histopathological correlation. *Diagn Interv Imaging* 2015;96(4):387–90. DOI: 10.1016/j.diii.2014.11.005
- Yan J., Cheng J.L., Li C.F. et al. The findings of CT and MRI in patients with metanephric adenoma. *Diagn Pathol* 2016;11(1):104. DOI: 10.1186/s13000-016-0535-x
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. In: WHO Classification of Tumours Series. 5th edn. Vol. 8. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022. Available at: <https://publications.iarc.fr/610>.
- Kaštan R., Žižlavská M. Metanephric adenoma. A case report and literature review. *Cesk Patol* 2019;55(3):165–9.
- Zhang W., Song Y., Cui H., Zhang Y. Metanephric adenoma of the kidney: a case report and literature review. *Asian J Surg* 2023;46(6):2319–20. DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.12.030
- Sarembian J., Kubik M.J., Masood S. Cytologic features of metanephric adenoma of the kidney: case report and review of the literature. *Lab Med* 2015;46(2):153–8. DOI: 10.1309/LMW2MHDM6EILGQH2
- Rodríguez-Zarco E., Machuca-Aguado J., Macías-García L. et al. Metanephric adenoma: molecular study and review of the literature. *Oncotarget* 2022;13:387–92. DOI: 10.18632/oncotarget.28192
- Brown J.A., Anderl K.L., Borell T.J. et al. Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;158(2):370–4. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)64482-3
- Cossu-Rocca P., Eble J.N., Delahunt B. et al. Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(4):488–93. DOI: 10.1038/modpathol.3800565
- Calì A., Eble J.N., Hes O. et al. Distinct clinicopathological features in metanephric adenoma harboring *BRAF* mutation. *Oncotarget* 2016;8(33):54096–105. DOI: 10.18632/oncotarget.11117
- Ding Y., Wang C., Li X. et al. Novel clinicopathological and molecular characterization of metanephric adenoma: a study of 28 cases. *Diagn Pathol* 2018;13(1):54. DOI: 10.1186/s13000-018-0732-x
- Catic A., Kurtovic-Kozaric A., Sophian A. et al. KANK1-NTRK3 fusions define a subset of *BRAF* mutation negative renal metanephric adenomas. *BMC Med Genet* 2020;21(1):202. DOI: 10.1186/s12881-020-01143-6
- Chan E., Stohr B.A., Croom N.A. et al. Molecular characterisation of metanephric adenomas beyond *BRAF*: genetic evidence for potential malignant evolution. *Histopathology* 2020;76(7):1084–90. DOI: 10.1111/his.14094
- Lenci N., Francesco P., Scarciglia E. et al. Metanephric adenoma with *BRAF*V600K mutation and a doubtful radiological imaging: pitfalls in the diagnostic process. *Med Mol Morphol* 2021;54(2):187–91. DOI: 10.1007/s00795-020-00269-z
- Li G., Tang Y., Zhang R. et al. Adult metanephric adenoma presumed to be all benign? A clinical perspective. *BMC Cancer* 2015;15:310. DOI: 10.1186/s12885-015-1211-3

Вклад авторов

Е.В. Гребенкин: написание текста статьи;
А.М. Пшихачев: научное редактирование текста рукописи, хирургическое лечение пациентки;
Б.Е. Осмоловский: написание текста статьи, хирургическое лечение пациентки;
А.А. Епишкина, Е.Ю. Кожевникова: обзор публикаций по теме статьи;
Н.И. Сорокин, А.А. Камалов: научное редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

E.V. Grebenkin: article writing;
A.M. Pshikhachev: article scientific editing, surgical treatment of the patient;
B.E. Osmolovskiy: article writing, surgical treatment of the patient;
A.A. Epishkina, E.Yu. Kozhevnikova: reviewing of publications of the article's theme;
N.I. Sorokin, A.A. Kamalov: article scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Гребенкин / E.V. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-4990-6722>
А.М. Пшихачев / A.M. Pshikhachev: <https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>
Б.Е. Осмоловский / B.E. Osmolovskiy: <https://orcid.org/0009-0003-8562-1518>
А.А. Епишкина / A.A. Epishkina: <https://orcid.org/0000-0002-7824-7949>
Е.Ю. Кожевникова / E.Yu. Kozhevnikova: <https://orcid.org/0000-0001-5243-2479>
Н.И. Сорокин / N.I. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0001-9466-7567>
А.А. Камалов / A.A. Kamalov: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 18.05.2023. **Принята к публикации:** 09.06.2023.

Article submitted: 18.05.2023. **Accepted for publication:** 09.06.2023.

Практическая значимость использования препарата Канефрон Н для профилактики лучевых циститов у пациенток, получающих химиолучевую терапию

Н.В. Коротких^{1,2}, И.П. Мошуров^{1,2}, О.В. Андреева¹, Д.О. Загрядская¹, В.А. Андреев¹, И.Н. Куликова², Д.Ю. Каменев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 394036 Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

Контакты: Наталия Викторовна Коротких kornat78@mail.ru

Введение. С увеличением продолжительности жизни пациенток с раком шейки матки становятся очевидными новые медицинские и социальные проблемы, связанные с последствиями лучевой терапии. Сочетание лучевой и химиотерапии представляет собой важный компонент в лечении злокачественных новообразований половой сферы у женщин, при этом частота и тяжесть побочных эффектов возрастают. У 20–50 % пациенток возникают лучевые осложнения. В 5 % случаев это тяжелое и потенциально опасное для жизни состояние. Профилактика отрицательного влияния на мочеполовую систему у пациенток с раком шейки матки, получающих лучевую терапию на область малого таза, является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность оригинального фитотерапевтического препарата Канефрон Н, содержащего золототысячник, корень любистока и листья розмарина обыкновенного, в профилактике лучевых циститов при проведении химиолучевой терапии у пациенток с распространенным раком шейки матки.

Материалы и методы. Были включены 60 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, получавшие радикальный курс химиолучевой терапии. Пациентки были разделены на 2 группы: основная – пациентки, которые получали растительный лекарственный препарат Канефрон Н в целях профилактики лучевых осложнений, контрольная – пациентки без симптоматического лечения. Результаты лечения указанным препаратом оценивали с помощью анкетирования, по данным клинических, лабораторных и инструментальных исследований и сравнивали с результатами лечения пациенток, которым не назначался препарат для профилактики урологических осложнений.

Результаты и заключение. Использование в сопроводительной терапии препарата Канефрон Н снижало риск и частоту развития лучевого цистита.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак шейки матки, лучевой цистит, профилактика, качество жизни

Для цитирования: Коротких Н.В., Мошуров И.П., Андреева О.В. и др. Практическая значимость использования препарата Канефрон Н для профилактики лучевых циститов у пациенток, получающих химиолучевую терапию. Онкоурология 2023;19(3):126–32. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-126-132>

The practical significance of using Canephron N medication for radiation cystitis prevention in patients undergoing radiation/chemoradiation therapy

N.V. Korotkikh^{1,2}, I.P. Moshurov^{1,2}, O.V. Andreeva¹, D.O. Zagryadskaya¹, V.A. Andreev¹, I.N. Kulikova², D.Yu. Kamenev¹

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary; 4 Vaytsekhovskogo St., Voronezh 394036, Russia

Contacts: Nataliya Viktorovna Korotkikh kornat78@mail.ru

Background. With increasing life expectancy in cervical cancer patients, new medical and social problems associated with radiation therapy become apparent. The combination of radiation therapy and chemotherapy is an important therapeutic component in treatment of malignant neoplasms of the genital area in women, but the frequency and severity of side effects has been increasing. Radiation complications occur in 20–50 % of patients. In 5 % of patients, they can represent a severe and potentially life-threatening condition. Prevention of negative effects on the genitourinary system in cervical cancer patients receiving radiation therapy on the pelvis is a matter of importance.

Aim. To evaluate the clinical efficacy of a phytotherapeutic preparation Canephron N containing centaury, lovage root, rosemary leaves in the prevention of radiation cystitis during chemoradiotherapy in patients with advanced cervical cancer.

Materials and methods. The study included 60 patients with locally advanced cervical cancer receiving radical chemoradiotherapy. The patients were divided into 2 groups: treatment group consisting of patients receiving phytotherapeutic preparation Canephron N for prevention of radiation complications, and control group consisting of patients not receiving symptomatic treatment. The treatment results were evaluated using questionnaires, clinical, laboratory and instrumental studies. The obtained data were compared with the results of treatment of the control group which were not prescribed a medication for prevention of urological complications.

Results and conclusion. The use of Canephron N in accompanying therapy had significantly decreased the risk and incidence of radiation cystitis.

Keywords: radiation therapy, cervical cancer, radiation cystitis, prevention, quality of life

For citation: Korotkikh N.V., Moshurov I.P., Andreeva O.V. et al. The practical significance of using Canephron N medication for radiation cystitis prevention in patients undergoing radiation/chemoradiation therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):126–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-126-132>

Введение

Лучевая терапия — один из ведущих методов лечения злокачественных новообразований органов малого таза у женщин. Ее роль особенно велика при местно-распространенных формах рака, когда данный вид специализированного лечения является единственным способом воздействия на опухолевый очаг [1, 2]. У 20–50 % пациенток возникают ранние лучевые осложнения урологического характера, что обусловлено облучением тканей и органов малого таза высокими терапевтическими дозами [3]. Поздний лучевой цистит в 2 раза чаще возникает у тех, кто ранее перенес острый цистит. Развитие ранних лучевых осложнений снижает эффективность лечения в связи с вынужденными перерывами, а порой может приводить к отмене терапии [4, 5].

В основе патогенеза лучевого цистита лежит развитие фиброзно-склеротических процессов в органах мочевыделительной системы с одновременным снижением репаративных возможностей тканей, подвергнутых лучевому воздействию (рис. 1) [6, 7].

Традиционная сопроводительная терапия для пациенток данной категории (антисептики, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, инстилляции мочевого пузыря лидокаином) приносит временное облегчение. Лучевые циститы вызывают дизурические расстройства, которые существенно снижают качество жизни, а в некоторых случаях могут угрожать жизни больных [8–10]. Острый лучевой цистит обусловлен поражением слизистой оболочки мочевого пузыря и характеризуется гиперемией, отеком

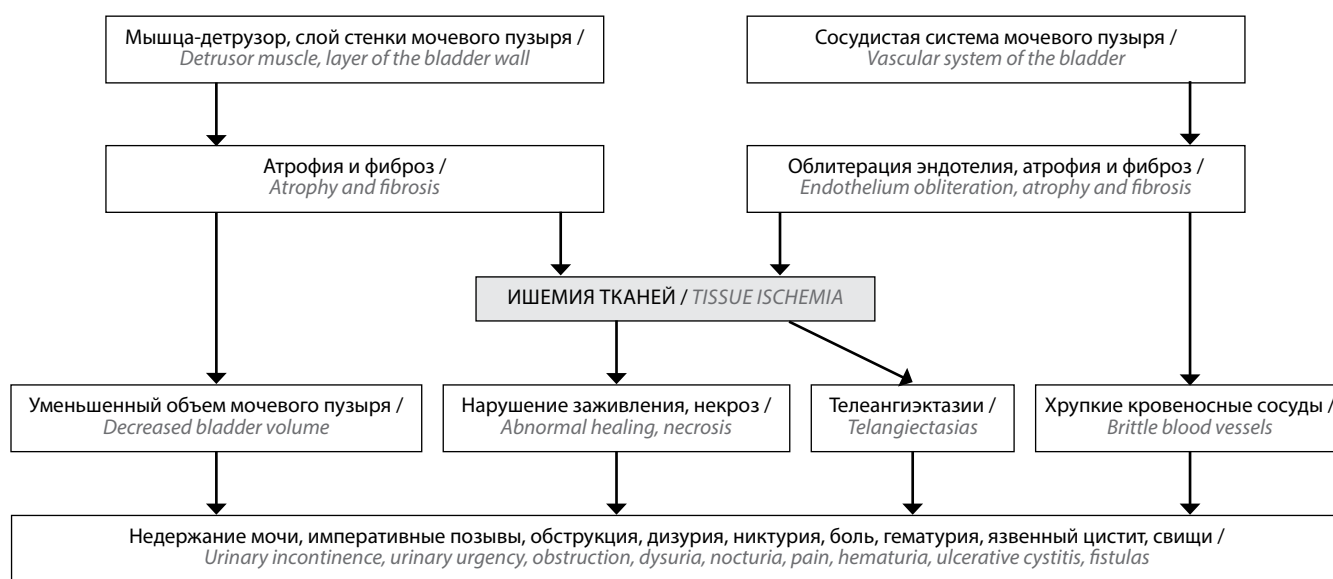


Рис. 1. Патогенез развития лучевого цистита
Fig. 1. Pathogenesis of radiation cystitis

и воспалением. Нарушается физиологический уротелиальный барьер, что при контакте с мочой приводит к вторичному повреждению более глубоких тканей и распространению воспаления [11]. Каскад патологических реакций вызывает нарушение микроциркуляции органа, что является причиной выраженной дисфункции эндотелия [12, 13]. Деструктивное влияние лучевого воздействия на стенку мочевого пузыря определяет развитие дистрофических, сосудистых, склеротических процессов, что приводит к болевым ощущениям при мочеиспускании, увеличению числа микций, никтурии, задержке или недержанию мочи [14].

Из-за нарушения заживления тканей лечение урологической токсичности является непростой задачей и часто требует сложных методов реконструкции. Недостаточный эффект стандартных лечебных мероприятий диктует необходимость разработки профилактического направления в современной онкогинекологии, основанного на защите клеточных элементов стенки мочевого пузыря в процессе проведения специализированного противоопухолевого лечения [15].

С этой целью нами был выбран растительный лекарственный препарат Канефрон Н (Бионорика СЕ, Германия), содержащий траву золототысячника, корень любистока лекарственного, листья розмарина обыкновенного. Препарат рекомендован Минздравом России для лечения и профилактики цистита [16]. Достоинством препарата является сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно важно для купирования нежелательных реакций со стороны мочевыводящих путей при воздействии лучевой терапии. Кроме этого, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий.

В последнее время появляются данные об использовании препарата Канефрон Н для лечения урологических и нефрологических заболеваний различной этиологии [17–20]. Активные вещества в составе препарата (эфирные масла, горечи, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды и другие компоненты) оказывают антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое действие, потенцируют эффект проводимой симптоматической терапии.

Цель исследования — оценка эффективности применения растительного лекарственного препарата Канефрон Н в качестве профилактики лучевых циститов при проведении лучевой терапии на органы малого таза.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациенток с местно-распространенным раком шейки матки, получавшие радикальный курс химиолучевого лечения. У всех женщин был диагностирован плоскоклеточный рак

шейки матки различной степени дифференцировки. Средний возраст пациенток составил 51,4 (29–66) года.

Пациентки были разделены в соотношении 1:1 на 2 группы. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациенток, которые в целях профилактики лучевых осложнений со стороны мочевыводящих путей получали растительный лекарственный препарат Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день на протяжении всего курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), составляющего 30 дней. Во 2-ю (контрольную) группу включены 30 пациенток, которые симптоматического лечения для профилактики урологических осложнений не получали.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе с использованием метода ротационного объемно-модулированного облучения (VMAT) на область малого таза. Разовая доза составляла 2 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю, суммарная доза — 46 Гр. Одновременно с ДЛТ пациентки получали химиотерапию (еженедельное введение цисплатина в дозе 40 мг/м²) с последующей брахитерапией.

Нежелательные явления и переносимость лечения оценивали с помощью опроса, анализа записей индивидуальной карты наблюдения за пациентом и по данным лабораторных и инструментальных методов обследования. Алгоритм диагностических исследований больных представлен на рис. 2.

Оценку жалоб пациентки проводили самостоятельно, заполняя валидированную русскоязычную версию шкалы оценки симптомов острого цистита (Acute Cystitis Symptom Score, ACSS) до начала лечения, на 10-м сеансе ДЛТ (день 15) и по ее окончании (день 30) [16].

Оценивали данные лабораторно-инструментального обследования (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) в динамике 1 раз в 7 дней, ультразвукового исследования (УЗИ) мочевого пузыря.

Эхографическое исследование проводили по стандартной методике трансабдоминальным и трансвагинальным доступами на ультразвуковом сканере Hitachi Arietta V70 с применением конвексных датчиков 1–5 и 2–10 МГц соответственно. Мультипараметрическое эхографическое исследование мочевого пузыря включало определение формы, размера мочевого пузыря, толщины стенки, оценку наличия или отсутствия объемных образований, характеристику содержимого, оценку наличия взвеси, количества остаточной мочи после опорожнения. Исследование проводили до начала лечения, на 10-м сеансе ДЛТ (день 15, II этап) и по ее окончании (день 30, III этап).

Также по окончании лучевой терапии проводили оценку урологических осложнений с использованием шкал Онкологической группы лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG), Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)

ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ / CHEMORADIATION TREATMENT

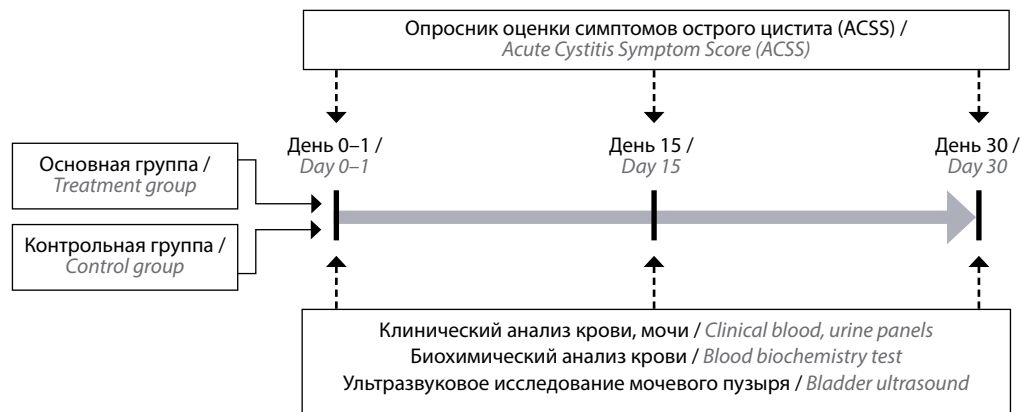


Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

и общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) [21].

Таким образом, критериями оценки эффективности профилактического сопровождения препаратом Канефрон Н считали данные анкетирования (степень болевых ощущений и частота мочеиспусканий), степень лейкоцитурии по общему анализу мочи, результаты УЗИ и цистоскопии, оценку качества жизни (шкала ACSS, раздел Quality of life).

Результаты

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности препарата Канефрон Н во время проведения химиолучевого лечения.

Частота развития лучевых циститов, обострения хронических циститов, а также ранних лучевых реакций в контрольной группе была значительно выше, чем в основной, что потребовало назначения антибактериальной терапии. Так, в контрольной группе лучевые циститы I–II степеней тяжести по шкале RTOG были зафиксированы у 37 % больных, в основной группе – у 11 % ($p < 0,0124$) (табл. 1). При этом в основной группе циститы были только легкой степени (G_1); в контрольной группе циститы степени G_1 зарегистрированы у 29 %, G_2 – у 13 % пациенток. Также наблюдалась корреляция жалоб больных со степенью лейкоцитурии. Лейкоцитурия у пациенток контрольной группы достигала 30–35 в поле зрения, что служило причиной назначения антибактериальных препаратов; в основной группе их назначение не потребовалось.

Таблица 1. Частота развития лучевых циститов по шкале RTOG, n (%)

Table 1. Frequency of radiation cystitis development per the RTOG scale, n (%)

Лучевые осложнения Radiation complications	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)	Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)
Отсутствуют Absent	26 (89)	19 (63)
Учащение мочеиспускания или никтурия с удвоением частоты мочеиспускания по сравнению с исходным состоянием. Дизурия и императивные позывы, не требующие медикаментозного лечения Increased micturition frequency or nocturia with double frequency compared to the initial condition. Dysuria and urinary urgency not requiring medication	4 (11)	8 (27)
	$p < 0,0124$	
Учащение мочеиспускания или никтурия с частотой менее 1 раза в час. Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, спазмы мочевого пузыря, требующие использования местных анестетиков (например, пиридиум) Increased micturition frequency and nocturia with frequency below 1 time per hour. Dysuria, urinary urgency, bladder spasms requiring local anesthetics (for example, Pyridium)	—	3 (10)

Окончание табл. 1
End of table 1

Лучевые осложнения Radiation complications	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)	Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)
Учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия каждый час или чаще, дизурия, боли внизу живота или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного использования наркотических анальгетиков, гематурия с выделением сгустков крови Increased micturition frequency, urinary urgency, nocturia every hour or more frequently, dysuria, pelvis pain or bladder spasms requiring regular use of narcotic analgesics, hematuria with blood clots	—	—
Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочи, не связанная с прохождением сгустков, изъязвление, некроз Hematuria requiring blood transfusion, acute urinary retention not associated with clot passage, ulceration, necrosis	—	—

Примечание. RTOG — Онкологическая группа лучевой терапии.
Note. RTOG — Radiation Therapy Oncology Group.

При первичном проведении эхографического исследования (до лучевой терапии) утолщения стенки мочевого пузыря у пациенток обеих групп не выявлено. Объем мочевого пузыря варьировал от 250 до 470 см³. После мочеиспускания количество остаточной мочи было в пределах нормы. Важно отметить, что трансвагинальный доступ УЗИ обеспечивал более четкую и точную визуализацию стенок мочевого пузыря за счет детальной оценки изучаемой картины, архитектоники стенки мочевого пузыря, определения точных ее размеров. Эхоструктурные данные II и III этапов УЗИ представлены в табл. 2.

Одним из важных критериев эффективности проводимого профилактического лечения является качество жизни. По данным анкетирования (шкала ACSS, раздел Quality of life), в основной группе пациентки оценивали

качество жизни значительно выше, чем в контрольной. В основной группе показатель качества жизни составил 2,9 балла, в контрольной — лишь 2,3 балла ($p < 0,0123$) (рис. 3).



Рис. 3. Показатели качества жизни по шкале оценки симптомов острого цистита (ACSS)

Fig. 3. Quality of life parameters per the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS)

Таблица 2. Эхоструктурные изменения мочевого пузыря

Table 2. Echostructural changes in the bladder

Признак цистита по данным ультразвукового исследования Sign of cystitis per ultrasound	Основная группа (n = 30) Treatment group (n = 30)		Контрольная группа (n = 30) Control group (n = 30)	
	II этап Stage II	III этап Stage III	II этап Stage II	III этап Stage III
Утолщение стенки мочевого пузыря до 6–8 мм Thickening of the bladder wall up to 6–8 mm	—	—	6	8
Снижение емкости мочевого пузыря менее 150 см ³ Decrease in bladder volume below 150 cm ³	3	1	7	6
Неоднородное содержимое Heterogenous contents	5	2	8	9
Объем остаточной мочи более 10 % от исходного Post-void residual volume above 10 % of the baseline	4	1	6	6
Дискомфорт при трансвагинальном исследовании Discomfort during transvaginal exam	1	—	7	5

Заключение

Цистит, как правило, является неизбежным осложнением лучевой терапии злокачественных новообразований органов малого таза. Возникающие реакции со стороны мочевыделительной системы нередко могут приводить к вынужденным перерывам в лечении, тем самым снижая эффективность лучевой терапии [4]. Профилактику цистита с помощью применения оригинального расти-

тельного лекарственного препарата Канефрон Н во время проведения лучевой терапии можно считать патогенетически обоснованной, что подтверждается данными клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. По нашему мнению, Канефрон Н может быть рекомендован в качестве препарата выбора у пациенток, получающих химиолучевую терапию на область малого таза, для профилактики развития лучевых циститов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бердичевский В.Б., Бердичевский Б.А., Беспалова Т.В., Чибулаева Е.В. Анализ нефроурологической заболеваемости по результатам диспансеризации организованного населения. Медицинская наука и образование Урала 2018;(4):126–8. Berdichevskiy V.B., Berdichevskiy B.A., Bepalova T.V., Chibulaeva E.V. Analysis of nephrological morbidity based on results of the organized population medical examination. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education in the Urals 2018;(4):126–8. (In Russ.).
2. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Заикин Г.В. Лучевые повреждения прямой кишки и мочевого пузыря у больных раком шейки матки. Мир медицины 2000;(7–8):12–4. Zharinov G.M., Vinokurov V.L., Zaikin G.V. Radiation injuries of the rectum and bladder in patients with cervical cancer. Mir meditsiny = World of Medicine 2000;(7–8):12–4. (In Russ.).
3. Гордеев С.С., Иванов В.А., Расулов А.О. и др. Химиолучевая терапия осложненного местнораспространенного и рецидивного рака прямой кишки. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2016;61(6):57–63. Gordeev S.S., Ivanov V.A., Rasulov A.O. et al. Chemoradiation therapy for complicated locally advanced and recurrent rectal cancer. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2016;61(6):57–63. (In Russ.).
4. Delaney G., Jacob S., Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part I – malignancies of the cervix, ovary, vagina and vulva. Cancer 2004;101(4):671–81. DOI: 10.1002/cncr.20444
5. Mendenhall W.M., Henderson R.H., Costa J.A. et al. Hemorrhagic radiation cystitis. Am J Clin Oncol 2015;38(3):331–6. DOI: 10.1097/JCO.000000000000016
6. Каприн В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса. Российский медицинский журнал 2006;(2):50–2. Kaprin V.A. Theoretical scheme of chronic pathological process. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medicine 2006;(2):50–2. (In Russ.).
7. Zwaans B.M.M., Lamb L.E., Bartolone S. et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. Int Urol Nephrol 2018;50(10):1745–51. DOI: 10.1007/s11255-018-1970-2
8. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Микроциркуляция в «горячих зонах» мочевого пузыря при лучевом цистите. Материалы Международного междисциплинарного симпозиума «Хроническая тазовая боль». Нижний Новгород, 16–17 июня 2008 г. С. 21–23. Streltsova O.S., Krupin V.N. Microcirculation in the bladder “hot spots” in radiation cystitis. Proceedings of the International Multidisciplinary Symposium “Chronic Pelvic Pain”. Nizhny Novgorod, June 16–17 2008. Pp. 21–23. (In Russ.).
9. Ceradini D.J., Kulkarni H., Callaghan M.J. et al. Progenitor cell/trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF. Nat Med 2004;10(8):858–64. DOI: 10.1038/nm1075
10. Ma J.L., Hennessey D.B., Newell B.P. et al. Radiotherapy-related complications presenting to a urology department: a more common problem than previously thought? BJU Int 2018;121(Suppl. 3):28–32. DOI: 10.1111/bju.14145
11. Denton A.S., Clarke N., Maher J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. Cochrane Database Syst Rev 2002;2002:CD001773. DOI: 10.1002/14651858.CD001773
12. Кочеров А.А., Кочерова Е.В. Применение «УРО-ГИАЛ» в лечении стойкой дизурии у больных с хроническим циститом. Урологические ведомости 2015;(1):103–4. Kocherov A.A., Kocherova E.V. Use of URO-HYAL in treatment of constant dysuria in patients with chronic cystitis. Urologicheskie vedomosti = Urology Reports 2015;(1):103–4. (In Russ.).
13. Тарарова Е.А., Крупин В.Н., Стрельцова О.С. Динамика состояния слизистой оболочки мочевого пузыря в процессе лучевого лечения. Материалы Международного междисциплинарного симпозиума «Хроническая тазовая боль». Нижний Новгород, 16–17 июня 2008 г. С. 23–27. Tararova E.A., Krupin V.N., Streltsova O.S. Dynamics of the mucosa condition during radiation treatment. Proceedings of the International Multidisciplinary Symposium “Chronic Pelvic Pain”. Nizhny Novgorod, June 16–17 2008. P. 23–27. (In Russ.).
14. Pan Y.T., Lavelle J.P., Bastacky S.I. et al. Detection of tumorigenesis in rat bladders with optical coherence tomography. Med Phys 2001;28(12):2432–49. DOI: 10.1118/1.141872
15. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
16. Клинические рекомендации. Цистит у женщин. 2023. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. Clinical guidelines. Cystitis in women. 2023. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>. (In Russ.).
17. Каприн А.Д., Семин А.В., Костин А.А. Эффективность препарата Канефрон Н у онкологических больных, получающих лучевую терапию на органы малого таза. Русский медицинский журнал 2007;15(4):18–22. Kaprin A.D., Semin A.V., Kostin A.A. Effectiveness of Canephron N medication in oncological patients receiving radiation treatment on the pelvic organs. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal 2007;15(4):18–22. (In Russ.).
18. Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Возможности применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций. Эффективная фармакотерапия 2012;(42):44–51. Martov A.G., Ergakov D.V. Capabilities of using Canephron N medication in rehabilitation of patients after endoscopic surgeries. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2012;(42):44–51. (In Russ.).

19. Amdii R.E., Al-Shukri S.K., Kuzmin I.V. et al. Use of Canephron N in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie Vedomosti* 2016;(6):16–22.
20. Nausch B., Pace S., Pein H. et al. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine* 2019;60:152987 DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152987
21. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C

Вклад авторов

Н.В. Коротких: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, анализ данных литературы, написание текста статьи;
И.П. Мошуров: научное редактирование текста статьи, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста статьи;

О.В. Андреева: получение и анализ данных, написание текста статьи;

Д.О. Загрядская, В.А. Андреев, И.Н. Куликова, Д.Ю. Каменев: клиническая работа с пациентами, получение данных.

Authors' contributions

N.V. Korotkikh: developing the research design, data acquisition and analysis, literature data analysis, article writing;

I.P. Moshurov: article scientific editing, general supervision, final editing and approval of the article;

O.V. Andreeva: data acquisition and analysis, article writing;

D.O. Zagryadskaya, V.A. Andreev, I.N. Kulikova, D.Yu. Kamenev: clinical work with patients, obtaining data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Коротких / N.V. Korotkikh: <https://orcid.org/0000-0002-0308-513X>

И.П. Мошуров / I.P. Moshurov: <https://orcid.org/0000-0003-1333-5638>

О.В. Андреева / O.V. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0002-0234-5059>

Д.О. Загрядская / D.O. Zagryadskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8869-0787>

В.А. Андреев / V.A. Andreev: <https://orcid.org/0009-0005-6833-8440>

И.Н. Куликова / I.N. Kulikova: <https://orcid.org/0000-0003-0991-9374>

Д.Ю. Каменев / D.Yu. Kamenev: <https://orcid.org/0000-0001-9774-9496>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке компании ООО «Бионорика».

Funding. The publication was supported by BIONORICA.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования утвержден комитетом по этике ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Протокол № 3 от 24.05.2022.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 3 dated 24.05.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 15.08.2023. **Принята к публикации:** 08.09.2023.

Article submitted: 15.08.2023. **Accepted for publication:** 08.09.2023.

Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки

Д.С. Михайленко^{1,2}, Н.А. Горбань^{1,3}, Д.В. Залетаев¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

³ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Дмитрий Сергеевич Михайленко dimserg@mail.ru

Рак почки (РП) – одно из 3 частых онкоурологических заболеваний, своевременная диагностика и прогноз которого остаются актуальными задачами. Часть случаев РП связана с наследственными онкологическими синдромами и обусловлена герминальными мутациями. В настоящем обзоре охарактеризованы моногенные формы наследственного РП (синдромы Хиппеля–Линдау, Берта–Хогга–Дюбе, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак, наследственная папиллярная карцинома почки, BAP1-ассоциированный онкосиндром) и синдромы с несколькими генами-кандидатами (опухоли с мутациями генов семейства SDH, туберозный склероз). Отдельно рассмотрен вопрос о повышенном риске РП у пациентов с частыми онкосиндромами, предрасполагающими к развитию широкого патоморфологического спектра опухолей: синдромом Линча, Ли–Фраумени. Описаны случаи РП и других карцином у носителей патогенных мутаций в генах-кандидатах разных наследственных форм рака – мультилокусного наследственного онкологического синдрома (MINAS), что особенно актуально в связи с растущей ролью высокопроизводительного секвенирования в практической онкогенетике. Для каждого синдрома приведены рекомендации по современной лабораторной генетической диагностике и динамическому наблюдению.

Ключевые слова: рак почки, наследственный онкологический синдром, герминальная мутация, генетическая диагностика, динамическое наблюдение

Для цитирования: Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. Онкоурология 2023;19(3):133–45. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>

Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer

D.S. Mikhaylenko^{1,2}, N.A. Gorban^{1,3}, D.V. Zaletaev¹

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia

Contacts: Dmitry Sergeevich Mikhaylenko dimserg@mail.ru

Renal cancer (RC) is one of the three most common diseases in oncologic urology. Its accurate diagnosis and prognosis remain difficult and important problems. Some cases of RC are associated with hereditary cancer syndromes and are caused by germline mutations. This review describes monogenic forms of hereditary RC (von Hippel–Lindau syndrome, Birt–Hogg–Dubé syndrome, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer, hereditary papillary renal carcinoma, BAP1 tumor predisposition syndrome) and diseases with several candidate genes (SDH-mutated tumors, tuberous sclerosis complex). Additionally, the review discusses the increased risk of RC in patients with frequent hereditary cancer syndromes predisposing to the development of a wide range of tumor types: Lynch and Li–Fraumeni syndromes. RC in combination with other carcinomas can develop in patients carrying pathogenic mutations in the candidate genes of different hereditary cancer syndromes – multi-locus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS) – which is especially important due to the growing role of high-throughput sequencing in practical oncologic genetics. Additionally, guidelines on modern laboratory genetic diagnostics and active surveillance are presented for each syndrome.

Keywords: renal cancer, hereditary cancer syndrome, germline mutation, genetic diagnostics, active surveillance

For citation: Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):133–45. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145>

Введение

Рак почки (РП) входит в число 10 наиболее частых онкологических заболеваний в России, представляя собой актуальную проблему современной онкоурологии [1]. Часть случаев опухолей почки (как злокачественных, так и доброкачественных) может быть проявлением наследственного онкологического синдрома (НОС) — заболевания, обусловленного герминальной мутацией в онкогене или гене-супрессоре и характеризующегося повышенным риском развития опухолей в органах-мишенях. Критериями, указывающими на наличие таких мутаций в геноме пациента, являются:

- молодой возраст пациента;
- неблагоприятный семейный онкологический анамнез;
- билатеральные/множественные опухоли;
- специфические признаки отдельных онкосиндромов [2].

В действующей версии отечественных клинических рекомендаций Минздрава России 2021 г. по раку паренхимы почки отмечена целесообразность медико-генетического консультирования при наличии указанных выше критериев, однако отсутствуют их детализация по разным онкосиндромам, описание генетической диагностики и схем динамического наблюдения [3]. Для сравнения: в действующих рекомендациях Национальной противораковой ассоциации США (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) присутствует описание всех наследственных форм опухолей почки и их генов-кандидатов, основных этапов динамического наблюдения и опций хирургического лечения в зависимости от злокачественности новообразований [4]. В связи с этим в России возникает потребность в систематизации сведений о НОС с повышенным риском развития РП на современном уровне представлений об их этиологии, диагностике, в том числе молекулярно-генетической, и клиническом значении генетических нарушений.

Моногенные формы наследственного рака почки

Моногенным заболеванием в медицинской генетике называют патологическое состояние, обусловленное мутацией в одном гене-кандидате. Традиционно к моногенным формам РП относят синдромы Хиппеля—Линдау (VHL-синдром), Берта—Хогга—Дюбе (Birt—Hogg—Dubé Syndrome, BHDS), наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак (Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer, HLRCC), наследственную папиллярную карциному почки 1-го типа

(Hereditary Papillary Renal Cancer, HPRC) и BAP1-ассоциированный НОС.

Синдром Хиппеля—Линдау

Синдром Хиппеля—Линдау назван в честь немецкого офтальмолога Иогана фон Хиппеля и шведского патолога Арвида Линдау, которые в начале XX века описали клиническую картину заболевания и установили его наследственный характер. Это аутосомно-доминантный НОС с частотой 1 случай на 36 тыс. новорожденных и пенетрантностью 90 % к 60 годам. Самыми частыми признаками VHL-синдрома являются гемангиобластомы центральной нервной системы (ЦНС) (80 %), светлоклеточная карцинома почки (75 %), феохромоцитома/параганглиома надпочечника (30 %). Как и при других НОС, при VHL-синдроме могут встречаться билатеральное и/или множественное поражения органов-мишеней. К менее частым патологическим изменениям при VHL-синдроме относят ангиомы сетчатки, опухоль эндолимфатического протока внутреннего уха, нейроэндокринные опухоли, кистозную аденому придатка яичка. VHL-синдром может сопровождаться развитием кист в почках, поджелудочной железе, причем независимо от наличия опухоли.

Так, нами описан случай VHL-синдрома у пациентки с поликистозом почек и поджелудочной железы, у которой на момент обращения в клинику не было онкологического заболевания. Клинико-генеалогический анализ позволил установить, что сестра пациентки тоже страдает поликистозом поджелудочной железы, а отец пациентки оперирован ранее (в 47 лет) по поводу гемангиобластомы ЦНС, затем болел РП, от прогрессирования которого скончался к 58 годам. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика выявила патогенную мутацию гена *VHL* с.203C>A (p.Ser68*) в гетерозиготном состоянии у пациентки, ее сестры и дочери 6 лет. Это позволило поставить диагноз VHL-синдрома и назначить динамическое наблюдение носителям мутации [5].

Причина VHL-синдрома — инактивирующая мутация в гене-супрессоре *VHL*, локализованном в области 3p. Ген *VHL* включает 3 экзона и кодирует одноименный белок VHL — необходимый компонент мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется деградация индуцируемого гипоксией фактора α (HIF1/2 α). Для построения этого комплекса VHL взаимодействует с элонгином C и, собственно, с HIF. Мутации, приводящие к инактивации *VHL*, представ-

лены как точковыми мутациями (миссенс- и нонсенс-мутации, небольшие делеции и инсерции, мутации сплайсинга), так и протяженными делециями. В опухолевых клетках происходит инактивация 2-го аллеля *VHL* по двухударной модели Кнудсона. В результате потери функции *VHL* в клетке накапливается HIF, который, в свою очередь, активирует транскрипцию своих генов-мишеней, в том числе факторов роста и их рецепторов, способствующих пролиферации. Такой каскад событий рассматривают как основной механизм канцерогенеза *VHL*-ассоциированных опухолей [6].

Современная схема молекулярно-генетической диагностики *VHL*-синдрома представлена на рисунке. Сначала проводят полимеразную цепную реакцию и секвенирование по Сэнгеру экзонов 1–3 гена *VHL* для поиска точковых мутаций в кодирующей части гена. Если мутация не обнаружена на первом этапе, то осуществляют анализ протяженных делеций *VHL* методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA). Такой подход позволяет определить причину заболевания в подавляющем

большинстве случаев, применяется во многих лабораториях мира, в том числе в России, и описан в современном отечественном учебно-методическом пособии [7].

Однако не всегда секвенирование по Сэнгеру и MLPA позволяют определить причину заболевания. Описан случай *VHL*-синдрома у мужчины, который с 20-летнего возраста был оперирован по поводу гемангиобластом ЦНС, затем у него в ходе резекций были удалены мультифокальные светлоклеточные карциномы почек, при обследовании также были выявлены кисты поджелудочной железы, почек, придатков яичек. Семейный онкологический анамнез не отягощен, и клиническая картина соответствовала случаю *VHL*-синдрома *de novo*. Однако секвенирование по Сэнгеру и MLPA не выявили мутацию *VHL*. Лишь проведение кариотипирования и полногеномного секвенирования для идентификации точек разрыва позволило определить сбалансированную транслокацию t(1;3)(p36.3;p25) с позицией разрыва во 2-м интроне *VHL*. Несущий ее аллель фактически имел инактивирующую мутацию *VHL* [8]. Отметим, что герминальные транслокации, вовлекающие область 3p с локализованными там *VHL*

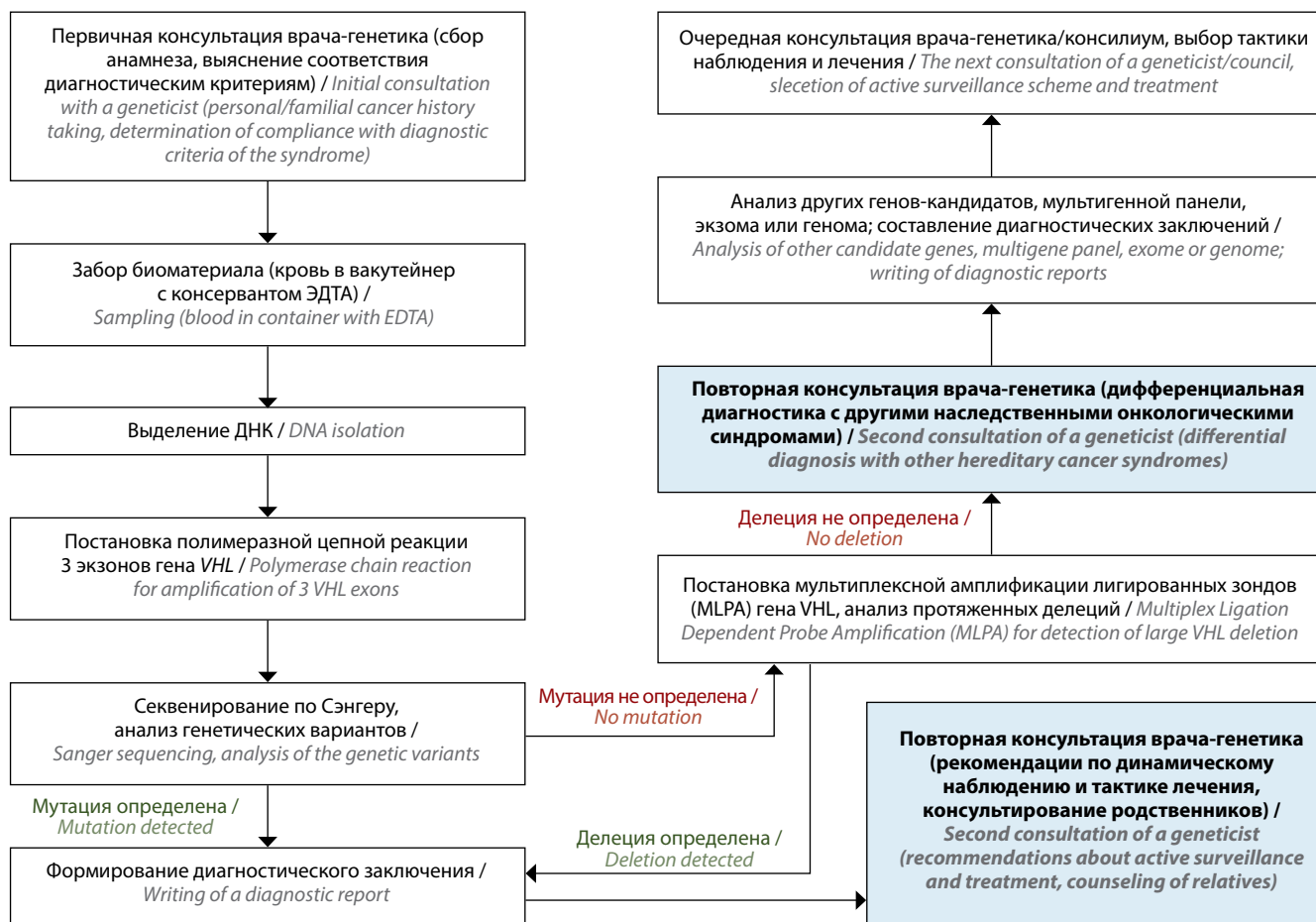


Схема молекулярно-генетической диагностики синдрома Хиппеля—Линдау. ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
Molecular genetic diagnostics of von Hippel–Lindau syndrome. EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid

и другими генами-супрессорами, описаны у пациентов с наследственным светлоклеточным РП без других проявлений VHL-синдрома [9].

Часть случаев наследственной (врожденной) патологии обусловлена мозаичными формами наследственных болезней, при которых доля мутантного аллеля может быть менее 10 % и не определяется при стандартных настройках секвенирования по Сэнгеру. Так, опубликован случай метастатического светлоклеточного РП, гемангиобластом спинного мозга и феохромоцитомы у пациента 55 лет. Высокопроизводительное секвенирование (ВПС, англ.: Next Generation Sequencing, NGS) геномной панели с *VHL* при уровне отсечения по частоте вариантного аллеля 10 %, затем секвенирование по Сэнгеру и MLPA гена *VHL* не выявили патогенный вариант. Однако последующее профилирование соматических мутаций показало, что все первичные опухоли и метастазы РП в легких и печени несли миссенс-мутацию с.593T>C (p.Leu198Pro). Вероятность того, что первичные опухоли разных типов и метастазы в разных органах случайно приобретут одну и ту же соматическую миссенс-мутацию, крайне низка, а эта мутация описана в базах данных герминальных вариантов как патогенная у пациентов с VHL-синдромом. Повторное ВПС образца ДНК крови с большей глубиной прочтения показало, что у пациента отмечается мозаицизм по указанной выше мутации с долей вариантного аллеля 6 % [10]. Аналогичные случаи мозаицизма по мутациям *VHL* показывают, что о нем не следует забывать при отрицательном результате рутинного тестирования [11, 12].

В конце 2022 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была опубликована обновленная классификация опухолей почки, которой придерживаются патоморфологи. В ней впервые выделена группа РП, в которой главным диагностическим признаком является молекулярно-генетическое нарушение. В частности, определен тип РП, ассоциированный с мутацией гена *ELOC* [13]. Этот ген кодирует элонгин С — белок, с которым должен связаться VHL для построения убиквитин-лигазного комплекса. Если взаимодействия VHL—ELOC не происходит, то функция VHL в клетке не реализуется. Большинство описанных соматических точечных мутаций *ELOC* локализованы в участке гена, кодирующем сайт связывания с VHL, наиболее распространенная из них — p.Tyr79Cys. Описан клинический случай пациентки безотягощенного семейного онкологического анамнеза, у которой в возрасте 37 лет удалены 2 гемангиобластомы сетчатки, в 39 лет проведена резекция правой почки по поводу светлоклеточного РП с кистами, в 47 лет удален светлоклеточный рак контралатеральной почки, в 52 года — спинальная гемангиобластома; на момент публикации выявлена гемангиобластома в головном мозге. Поиск герминальной мутации гена *VHL* с помо-

щью секвенирования по Сэнгеру и MLPA не дал положительного результата. Проведенное впоследствии полноэкзонное секвенирование обнаружило мутацию с.236A>G (p.Tyr79Cys) в гене *ELOC* как герминальную в ДНК из крови, что затем было валидировано секвенированием по Сэнгеру. Таким образом, к 2023 г. можно говорить о том, что VHL-синдром приобрел помимо основного (*VHL*) дополнительный ген-кандидат *ELOC* [14].

Наконец, в ряде случаев требуется дифференциальная диагностика VHL-синдрома с другими НОС. Например, феохромоцитома у молодого пациента может быть как при VHL-синдроме, так и при множественной эндокринной неоплазии, обусловленной мутацией *RET* [15], или же у носителей патогенных мутаций в генах сукцинатдегидрогеназы [16, 17]. Риск развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы повышен не только при VHL-синдроме, но и при нейрофиброматозе 1-го типа и туберозном склерозе [18].

Постановка диагноза НОС позволяет рекомендовать схему динамического наблюдения пробанду и тем членам семьи, которые являются носителями мутации, а также скорректировать тактику лечения. Консенсусы по этим вопросам опубликованы в клинических рекомендациях профессиональных медицинских ассоциаций. Динамическое наблюдение при VHL-синдроме включает:

- магнитно-резонансную томографию (МРТ) почек, поджелудочной железы и надпочечников каждые 2 года с возраста 15 лет;
- осмотр офтальмолога для выявления опухолей сетчатки ежегодно по достижении ребенком возраста 1 года;
- анализ метанефринов в дополнение к инструментальным методам диагностики феохромоцитомы/параганглиомы ежегодно после достижения ребенком возраста 2 лет.

Динамическое наблюдение в полном объеме прекращают по достижении пациентом возраста 65 лет [4, 5, 19].

Особенности лечения РП у больных с VHL-синдромом:

- «правило 3 см» — удаление светлоклеточного РП по достижении опухолью 3 см в наибольшем измерении, если она до этого не прорастает крупные сосуды и не несет высокого риска метастазирования, не разрушает чашечно-лоханочную систему, не прорастает капсулу почки с инвазией в соседние ткани. Описанный подход обусловлен необходимостью найти баланс между своевременным удалением злокачественных опухолей и предотвращением утраты функции почек из-за расширенных резекций или нефрэктомий с ранним выходом на почечную недостаточность;
- за рубежом при лечении метастатического/распространенного светлоклеточного РП с подтвержденной герминальной мутацией VHL применяют селективный ингибитор HIF2α — белзутифан [4, 20].

Синдром Берта–Хогга–Дюбе

Синдром Берта–Хогга–Дюбе назван так по именам 3 канадских врачей, которые в 1977 г. описали этот НОС. Сразу отметим, что существует альтернативное название BHDS – синдром Хорнштейна–Кникенберга – в честь немецких врачей, которые описали семью с этим синдромом 2 годами ранее [21]. Внешним признаком BHDS является развитие множественных фиброфолликулов (80 % случаев), которые локализуются чаще на лице, шее, верхней части туловища. С той же частотой у пациентов встречаются легочные кисты, которые заполнены воздухом. Со временем количество и диаметр кист увеличиваются, что создает риск спонтанного пневмоторакса. Около 20 % случаев BHDS протекают с развитием РП, который представлен хромофобной или гибридной хромофобно-онкоцитарной карциномой почки [2, 22].

BHDS обладает выраженной клинической гетерогенностью. Так, нами описан случай BHDS у пациентки 26 лет с легочными кистами и хромофобными карциномами в обеих почках, но без фиброфолликулов. В контексте обсуждения данных других авторов было отмечено, что фиброфолликуломы представляют собой частый видимый при осмотре признак BHDS, однако они развиваются в среднем позже патологических изменений в легких [23]. BHDS может манифестировать в молодом возрасте и как прогрессирующий поликистоз легких (у пациентов из Юго-Восточной Азии чаще, чем у европейцев или североамериканцев). В таких случаях также отсутствует самое частое внешнее проявление синдрома – фиброфолликуломы, но имеется высокий риск угрожающего жизни осложнения – спонтанного пневмоторакса. Какие-либо генофенотипические ассоциации определенных мутаций с разными клиническими проявлениями BHDS пока не обнаружены; возможно, есть действие аллелей генов-модификаторов, имеющих популяционные особенности [24].

BHDS развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене-супрессоре *FLCN*, который кодирует фолликулин. Молекулярно-генетическая диагностика этого синдрома аналогична таковой при VHL-синдроме: сначала проводят поиск точковых мутаций секвенированием кодирующей части *FLCN* по Сэнгеру или ВПС в составе мультигенных панелей, при отрицательном результате – анализ делеций *FLCN* методом MLPA [25]. Динамическое наблюдение: МРТ почек и легких каждые 3 года с возраста 20 лет. РП предпочтительно удалять в ходе резекций с максимальным сохранением интактной почечной паренхимы [4, 20].

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак

Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак – НОС, при котором развиваются кожные лейомиомы у большинства пациентов (70–90 % случаев,

средний возраст 24 года), у 30 % женщин с HLRCC – лейомиомы матки, которые к 40 годам требуют гистерэктомии в 68 % случаев, и FH-дефицитный РП. Частота РП при HLRCC варьирует, по данным разных авторов, составляя 5–20 % [26–28]. HLRCC развивается вследствие инактивирующей мутации в гене-супрессоре *FH*, который кодирует фумаратгидратазу – фермент цикла Кребса. В FH-дефицитных клетках нарастает концентрация фумарата и сукцината, что сопровождается ингибированием гидроксирования и последующей деградации HIF [29]. Далее активация генов-мишеней HIF происходит аналогично внутриклеточным событиям при VHL-синдроме. Отметим, что классическое представление о роли мутаций *FH* и комплекса SDH (описано далее) как событий, приводящих к эффекту Варбурга, в последние годы подверглось пересмотру: выявлены дополнительные онкометаболиты, не связанные с нарастанием концентрации HIF [30, 31].

Частота носительства мутаций в гене *FH* в популяции представляет собой дискуссионный вопрос; HLRCC, как и VHL-синдром, относят к редким наследственным заболеваниям. В недавнем исследовании, основанном на данных баз The 1000 Genomes Project (1000GP) и Exome Aggregation Consortium (ExAC), показано, что частота носительства патогенных и вероятно патогенных вариантов *FH* может достигать 1:1000, что ставит HLRCC в один ряд с частыми НОС, такими как синдром Линча и BRCA-ассоциированный онкосиндром. Однако достоверность этих расчетов вызывает сомнения: к вероятно патогенным вариантам были, например, отнесены и те миссенс-мутации, которые лишь по некоторым программам предсказания демонстрировали функциональный дефект, т. е. по критериям ACMG (American College of Medical Genetics)/CanVIG (Cancer Variant Interpretation Group in UK) должны были быть классифицированы как варианты с неопределенной клинической значимостью и исключены из анализа [32].

Молекулярно-генетическая диагностика HLRCC заключается в поиске точковых мутаций в кодирующей части гена *FH* методом секвенирования [6]. При отрицательном результате секвенирования может быть проведен поиск протяженных делеций *FH* методом MLPA или сравнительной геномной гибридизацией [33]. При диагностике и консультировании НОС и HLRCC в случае наличия у пациента нетипичных проявлений заболевания следует обращаться не только к обновлениям клинических рекомендаций, но и к более широкому диапазону опубликованных источников. Так, в прошлом году у пациентки 43 лет с HLRCC и мутацией *FH* с.760C>T (p.Q254*) помимо лейомиоматоза впервые был описан низкодифференцированный рак щитовидной железы [34].

Ряд авторов рекомендуют следующую схему динамического наблюдения у носителей мутации: с 10 лет

осмотр дерматолога каждые 2 года и ежегодная МРТ почек, у женщин с 15 лет — ежегодный осмотр гинеколога для выявления опухолей матки [35]. Следует учитывать, что FH-дефицитная почечно-клеточная карцинома — высокозлокачественная опухоль. В отличие от тактики лечения пациента со светлоклеточной карциномой почки при VHL-синдроме, при HLRCC даже небольшую одиночную опухоль почки рекомендуют удалять сразу после обнаружения [36]. Своевременная молекулярно-генетическая диагностика, динамическое наблюдение за носителями мутаций и удаление FH-дефицитных карцином почки на I стадии позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов [37].

Наследственная папиллярная карцинома почки

Наследственная папиллярная карцинома почки — аутосомно-доминантный НОС. В отличие от всех рассмотренных здесь НОС, это заболевание вызвано не инактивирующей мутацией в гене-супрессоре, а активирующей мутацией в онкогене *MET*. Ген *MET* кодирует тирозинкиназный рецептор, мутации способствуют приобретению им конститутивно активного состояния. Клинически при HPRC наблюдают множественные, часто билатеральные папиллярные карциномы почки [2]. Ранее в литературе можно встретить их старое название — папиллярные карциномы 1-го типа. Однако с принятием в 2022 г. новой классификации ВОЗ опухоли почки больше не делят на 1-й и 2-й типы: 1-й тип стал просто папиллярным, а 2-й распределился по другим типам почечно-клеточного рака, в том числе и в FH-дефицитный РП [13].

ДНК-диагностика HPRC заключается в поиске герминальной мутации, которая представляет собой, как правило, миссенс-вариант и локализована в экзонах 15–21 *MET* [38]. Динамическое наблюдение: МРТ почек каждые 2 года с возраста 30 лет, если манифестация заболевания не произошла раньше. Папиллярный РП — медленно прогрессирующая опухоль почки с относительно благоприятным прогнозом, поэтому даже множественные опухоли удаляют в ходе резекции с сохранением здоровой почечной паренхимы [4, 20].

BAP1-онкосиндром

С 2016 г. в онкогенетике известен новый НОС — аутосомно-доминантный онкосиндром, обусловленный инактивирующими мутациями в гене-супрессоре *BAP1* (BAP1 Tumor PreDisposition Syndrome, BAP1-TPDS). При BAP1-TPDS повышен риск развития меланоцитарных BAP1-дефицитных опухолей кожи (ранее известных как опухоли Шпица), кожной и увеальной меланом, базально-клеточного рака кожи, мезотелиомы, светлоклеточного РП, в меньшей мере — менигиомы, гепатоцеллюлярного рака, холангиокарциномы [39]. Диагностика заключается в секвенировании коди-

рующей части *BAP1* для поиска точковых мутаций. Этот ген содержит 17 экзонов и входит в ряд мультигенных панелей, поэтому анализ удобно делать методами ВПС. В случае отсутствия точковых мутаций следует выполнить поиск протяженных делеций *BAP1*, которые также описаны как причина BAP1-TPDS [40]. Динамическое наблюдение у носителей мутации также заключается в проведении МРТ органов-мишеней каждые 2 года с возраста 30 лет, хирургическое лечение аналогично таковому при других формах наследственного светлоклеточного РП [4, 20].

Синдромы с несколькими генами-кандидатами

Перечисленные НОС в ходе диагностики требовали секвенирования кодирующей части лишь одного гена-кандидата. При этом в онкоурологии описаны НОС с повышенным риском развития РП, при которых мутация может быть локализована в нескольких генах-кандидатах. Помимо большего количества исследуемых генов при этих НОС и протяженность кодирующих частей генов-кандидатов исчисляется десятками экзонов. Причем описываемые гены-супрессоры не имеют частых мутаций, что диктует необходимость применения ВПС для диагностики онкосиндромов с несколькими генами-кандидатами у больных РП.

Туберозный склероз

Туберозный склероз — аутосомно-доминантное заболевание с частотой 1:6–10 тыс. новорожденных. Клиническими признаками заболевания в 95 % случаев являются пигментные пятна, кроме того, у большинства пациентов развиваются кортикальные дисплазии (туберы или глионевральные гамартомы белого вещества головного мозга) и субэпендимальные узлы, субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы и ангиофибромы, при локализации которых в мозговых оболочках наблюдают соответствующую неврологическую симптоматику. Примерно у 80 % пациентов с туберозным склерозом развиваются ангиомиолипомы почки. Этим клинические (онкологические) проявления заболевания не исчерпываются, всего выделяют 11 основных и 6 второстепенных признаков. Туберозный склероз развивается вследствие мутаций в генах-супрессорах *TSC1* (9q34.13, содержит 23 экзона) или *TSC2* (16p13, содержит 42 экзона). Диагноз туберозного склероза устанавливают при выявлении мутации в *TSC1/2* либо при наличии 2 основных клинических признаков или 1 основного и 2 второстепенных [41, 42]. Патологические изменения почек при туберозном склерозе помимо множественных доброкачественных ангиомиолипом включают кисты и редко — солидные злокачественные опухоли [43]. Согласно обновленной классификации ВОЗ 2022 г. опухоли почки с герминальными и/или соматическими мутациями *TSC1/2* выделяют в отдельный тип [13]. В основном они представлены

эозинофильной почечно-клеточной карциномой с кистозными участками [44].

С учетом протяженности 2 генов-кандидатов молекулярно-генетическая диагностика туберозного склероза заключается в проведении ВПС генной панели, включающей *TSC1* и *TSC2*, для поиска точковых мутаций, а в случае отрицательного результата — поиске делеций указанных генов методом MLPA [45]. Динамическое наблюдение для выявления РП: МРТ органов брюшной полости каждые 3 года с возраста 12 лет [4]. Идентификация патогенного герминального варианта в данном случае важна не только для диагностики, но и для терапии. Инактивация *TSC1/2* приводит к усилению функции сигнального пути киназы mTOR. В связи с этим для лечения пациентов с туберозным склерозом успешно применяют таргетную терапию ингибиторами mTOR, в частности эверолимусом [42].

SDH-дефицитные опухоли почки

В классификации ВОЗ выделена группа SDH-дефицитных опухолей почки [13]. Они характеризуются потерей функции сукцинатдегидрогеназы — фермента из цикла Кребса, накоплением сукцината в клетке и последствиями для гидроксирования HIF, аналогичными таковым в FH- и VHL-дефицитных клетках, а также нарушением работы генов, осуществляющих эпигенетическую регуляцию [30, 31]. Сукцинатдегидрогеназный комплекс кодируется несколькими генами: *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*. SDH-дефицитные карциномы почки характеризуются высокой долей случаев, обусловленных герминальными мутациями в одном из указанных генов семейства SDH.

Молекулярно-генетическая диагностика этого НОС заключается в ВПС кодирующих частей генов *SDHA/B/C/D/AF2*, а также MLPA. Можно упростить диагностику, так как большинство случаев SDH-дефицитного РП связано с инактивацией гена *SDHB*. Поэтому сначала с помощью иммуногистохимического исследования целесообразно протестировать потерю экспрессии его продукта и начать секвенирование/MLPA с *SDHB*. Динамическое наблюдение: МРТ органов брюшной полости каждые 4 года с возраста 12 лет [4]. SDH-дефицитный РП встречается лишь в 0,05–2 % случаев, однако при НОС с герминальными мутациями SDH повышен риск развития не только РП, но и феохромоцитомы/параганглиомы, гастроинтестинальных стромальных опухолей, что в очередной раз говорит о важности квалифицированного медико-генетического консультирования редких онкосиндромов в урологии [46, 47].

Синдромы с повышенным риском развития многих типов опухолей

Некоторые онкосиндромы имеют довольно специфические клинические проявления в виде развития редких типов опухолей и неонкологической сочетан-

ной патологии. Напротив, другие НОС характеризуются повышенным риском развития широкого спектра новообразований и, хотя для них описаны наиболее частые локализации опухолей, риск РП также можно считать повышенным. Примечательно, что частый НОС, обусловленный мутациями *BRCA1/2*, не приводит к достоверному увеличению риска развития РП [48].

Синдром Ли–Фраумени

Синдром Ли–Фраумени развивается вследствие инактивирующих мутаций в гене-супрессоре *TP53*. Ген *TP53* — один из самых изученных и часто мутирующих генов в опухолях человека, играет важную роль в контроле за пролиферацией и апоптозе. В нем не описано преобладающих по частоте встречаемости герминальных мутаций, за исключением p.R337H в Бразилии. Если говорить о локализации патогенных миссенс-вариантов, то они повреждают в основном ДНК-связывающий домен. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Ли–Фраумени заключается в поиске точковых мутаций ВПС кодирующей последовательности *TP53*, который входит в состав многих мультигенных панелей, при отрицательном результате ВПС — анализе MLPA этого гена [49]. Основными проявлениями синдрома считают саркомы, рак молочной железы, аденокарциномы, опухоли ЦНС. Расширенный список опухолей, которые наблюдали у пациентов с синдромом Ли–Фраумени, включает опухоли яичек, онкогематологические заболевания и широкий перечень карцином (яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, щитовидной железы, легкого, головы и шеи, меланому кожи и РП). Минимальные клинические диагностические критерии содержат указание на то, что пациент должен иметь сочетание следующих признаков: саркому в возрасте до 45 лет, родственника 1-й линии до 45 лет с любой карциномой и родственника 1-й или 2-й линии с любой саркомой или карциномой [50]. Несмотря на то что формально РП входит в признак «любой карциномы», нам не удалось найти в открытых данных метаанализа или систематического обзора о РП при синдроме Ли–Фраумени.

Синдром Линча

Синдром Линча — аутосомно-доминантный НОС, названный так в честь американского врача Генри Линча, впервые описавшего заболевание в 1966 г. Этот НОС развивается вследствие мутации в генах системы репарации неспаренных оснований: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* или делеции *EPCAM*, которая захватывает 5'-часть *MSH2*. Синдром Линча выражается в повышенном риске развития колоректального рака (70 % случаев), эндометриоидного рака (50 % пациентов) и других типов карцином человека (от десятых долей до 20 % носителей мутаций) [51]. Если рассма-

тривать органы мочевыделительной системы, то наиболее вероятное новообразование при синдроме Линча — уротелиальная карцинома верхних мочевых путей [52]. В 2023 г. опубликованы результаты метаанализа 5 исследований, в которые были вовлечены более 7 тыс. пациентов, продемонстрировавшие повышенный риск РП у больных с синдромом Линча (относительный риск 3,97; 95 % доверительный интервал 1,23–12,81) по сравнению со среднепопуляционным уровнем [53].

Первый этап диагностики синдрома Линча заключается в анализе микросателлитной нестабильности в опухолевом материале (методом полимеразной цепной реакции/иммуногистохимически в колоректальном раке и иммуногистохимически в других типах солидных опухолей). При обнаружении микросателлитной нестабильности выполняют поиск герминальной мутации в генах-кандидатах синдрома Линча методами ВПС, секвенирования по Сэнгеру и MLPA. Динамическое наблюдение и лечение пациентов с синдромом Линча и их родственников — носителей мутации на современном уровне описаны не только в рекомендациях NCCN, но и в отечественных руководствах Московского общества медицинских генетиков и НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих [54, 55].

Мультилокусный наследственный онкологический синдром

Расширение возможностей генетического тестирования и повсеместное применение ВПС приводят иногда к выявлению нетипичных семей с НОС, в которых манифестация заболевания обусловлена мутациями 2 и более патогенных вариантов в генах-кандидатах различных онкосиндромов. Так, описана семья с мутациями в генах *FLCN* и *TP53*, в которой у носителей мутаций в 2 генах с детского возраста диагностировали РП и опухоли головного мозга [56]. В настоящее время НОС с мутациями в нескольких генах-кандидатах различных ранее описанных онкосиндромов принято называть мультилокусным наследственным онкологическим синдромом (Multilocus Inherited Neoplasia Allele Syndrome, MINAS). Показано, что в основном в MINAS

вовлечены гены-супрессоры и в опухолях независимо происходит инактивация вторых нормальных аллелей по двухударной модели Кнудсона. Это позволяет предполагать скорее аддитивный эффект мутаций в генах-кандидатах разных НОС, чем их синергетическое действие. Среди генов наследственных форм РП в развитии MINAS описаны гены *VHL*, *FLCN*, *FH*, *SDHB/C* и *TSC2* [57]. Следовательно, при обследовании пациентов с нетипичной манифестацией наследственного РП или комбинацией клинических признаков целесообразна дифференциальная диагностика не только с другими ранее описанными НОС, но и с MINAS с помощью ВПС широкой мультигенной панели или экзоста (генома).

Заключение

Таким образом, наследственные формы РП составляют значительную часть описанных в настоящее время НОС, основные характеристики которых суммированы в таблице. Отличительной чертой последних лет стало внедрение ВПС в практическую онкоурологию и, как следствие, рост количества выявляемых случаев наследственного РП, расширение перечня заболеваний с повышенным риском РП и выделение MINAS как отдельного НОС. Выявление герминальной мутации — причины наследственного РП — позволяет поставить диагноз НОС, что дает возможность предложить схему динамического наблюдения носителям мутации на основе клинических рекомендаций. В зависимости от диагноза наследственного РП могут быть скорректированы таргетная терапия и объем хирургического лечения от щадящей резекции даже при множественных опухолях в 2 почках при HPRC или «правила 3 см» при VHL-синдроме до удаления первичной опухоли в ходе нефрэктомии при HLRCC. Все это диктует необходимость регулярного обновления отечественных клинических рекомендаций, методик проведения лабораторных исследований, выпуска учебно-методических пособий и дополнительного профессионального образования врачей в области молекулярно-генетической диагностики наследственного РП.

Основные характеристики наследственного рака почки
Summary of hereditary renal cancer characteristics

Наследственный онкологический синдром Hereditary cancer syndrome	Ген Gene	Тип рака почки Predominant renal cancer type	Другие опухоли Other tumors	Неонкологические образования Non-oncologic features	Методы генетической диагностики Methods of genetic diagnosis	Динамическое наблюдение и специфическое лечение Active surveillance and specific treatment
Синдром Хиппеля–Линдау Von Hippel–Lindau syndrome	<i>VHL</i> (дополнительно <i>ELOC</i>) <i>VHL</i> (additionally <i>ELOC</i>)	Светлоклеточный Clear cell	Гемангиобластомы ЦНС, феохромоцитомы, цистаденома придатка яичка, опухоль внутреннего уха, ангиома сетчатки, нейроэндокринные опухоли CNS hemangioblastomas, pheochromocytoma, epididymal cystadenoma, endolymphatic sac tumor, retinal angioma, neuroendocrine tumors	Кисты почек, поджелудочной железы Renal cysts, pancreatic cysts	Сэнгер, MLPA, ВПС Sanger, MLPA, NGS	- С 1 года — осмотр офтальмолога; с 2 лет — анализ метанефринов, мониторинг артериального давления; с 15 лет — МРТ (КТ) органов брюшной полости и ЦНС «Правило 3 см», HIF-ингибиторы - Ophthalmologist examination from 1 year; metanephridines testing and blood pressure monitoring from 2 years; abdominal and CNS MRI (CT) from 15 years “3 cm rule”, HIF inhibitors
Синдром Берта–Хогга–Дюбе Birt–Hogg–Dubé syndrome	<i>FLCN</i>	Хроматофобный (хроматофобно-онкоцитарный) Chromophobe (oncocytoma/chromophobe)	Фиброфолликуломы Fibrofolliculomas	Кисты в легких Lung cysts	Сэнгер, MLPA, ВПС Sanger, MLPA, NGS	С 20 лет — МРТ (КТ) почек и легких Lung and kidney MRI (CT) from 20 years
Наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer	<i>FH</i>	FH-дефицитный FH-deficient	Лейомиомы кожи и матки, лейомиосаркома (редко) Leiomyomas of the skin and uterus, leiomyosarcoma (rare)	Нет No	Сэнгер, MLPA, ВПС Sanger, MLPA, NGS	- С 10 лет — осмотр дерматолога и МРТ (КТ) почек; с 15 лет у женщин — осмотр гинеколога, УЗИ (МРТ) матки - Радикальная тактика, как при спорадическом раке почек - Dermatologist examination and renal MRI (CT) from 10 years; for women, gynecologist examination and uterine US (MRI) from 15 years - Radical tumor resection as for sporadic renal cancer
Наследственная папиллярная карцинома почки Hereditary papillary renal carcinoma	<i>MET</i>	Папиллярный Papillary	Нет No	Нет No	Сэнгер, ВПС Sanger, NGS	- С 30 лет — МРТ (КТ) почек - Резекция, в том числе при множественном раке почек - Renal MRI (CT) from 30 years - Resection including patients with multiple renal tumors
Наследственный онкологический синдром с мутациями <i>BAP1</i> <i>BAP1</i> tumor predisposition syndrome	<i>BAP1</i>	Светлоклеточный Clear cell	Кожная и увеальная меланомы, мезотелиома, опухоль кожи, менингиома, холангиокарцинома Cutaneous and uveal melanomas, mesothelioma, skin cancers, meningioma, cholangiocarcinoma	Нет No	ВПС, MLPA NGS, MLPA	- С 30 лет — МРТ (КТ) органов-мишеней, а также осмотр дерматолога, офтальмолога - MRI (CT) of the target organs and examinations by dermatologist and ophthalmologist from 30 years

Окончание таблицы
End of table

Наследственный онкологический синдром Hereditary cancer syndrome	Ген Gene	Тип рака почки Predominant renal cancer type	Другие опухоли Other tumors	Неонкологические образования Non-oncologic features	Методы генетической диагностики Methods of genetic diagnosis	Динамическое наблюдение и специфическое лечение Active surveillance and specific treatment
Наследственная феохромоцитома/параганглиома Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma	<i>SDHA/B/C/D, SDHAF2</i>	SDH-дефицитный SDH-deficient	Феохромоцитома/параганглиома Pheochromocytoma/paraganglioma	Нет No	ВПС, MLPA NGS, MLPA	- С 12 лет – МРТ (КТ) органов брюшной полости, мониторинг артериального давления - Abdominal MRI (CT) and blood pressure monitoring from 12 years
Туберозный склероз Tuberous sclerosis complex	<i>TSC1, TSC2</i>	Кистозно-эозинофильный (TSC-дефицитный) Eosinophilic solid and cystic RCC (TSC-deficient)	Ангиофибромы, ангиомиолипомы почек, рабдомиома сердца, гамартомы печени, полипы кишечника Angiofibromas, renal angiomyolipomas, cardiac rhabdomyoma, hepatic hamartoma, colon adenomas	Пигментные пятна, кисты почек и легких, дефекты эмали зубов Pigment spots, lung and renal cysts, tooth enamel defects	ВПС, MLPA NGS, MLPA	- С постановки диагноза – осмотр дерматолога, МРТ сердца, органов брюшной полости, ЦНС, консультации невролога - Ингибиторы mTOR - Dermatologist and neurologist examination, MRI of heart, abdominal organs and CNS - mTOR inhibitors
Синдром Линча Lynch syndrome	<i>MLH1, MSH2/6, PMS2, EPCAM</i>	Светлоклеточный Clear cell	Различные карциномы Different carcinomas	Нет No	Тест на MSI, Сэнгер, ВПС, MLPA MSI test, Sanger, NGS, MLPA	- С 18 лет – колоноскопия; с 27 лет – зофагогастродуоденоскопия, УЗИ матки; с 32 лет – цитологический анализ мочи, биопсия эндометрия (опционально), МРТ поджелудочной железы - Профилактическая колэктомия - Colonoscopy from 18 years; EGD and uterine US from 27 years; urine cytology, endometrial biopsy (optional), pancreatic MRI from 32 years - Prophylactic colectomy
Мультилокусный наследственный онкологический синдром (MINAS) Multi-locus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS)	Мутации в генах ≥2 разных наследственных онкологических синдромов Mutations in the genes of ≥ 2 different syndromes	Возможны разные типы Different types are possible	Зависит от того, в каких генах мутации Depends on which genes are mutated	Зависит от того, в каких генах мутации Depends on which genes are mutated	ВПС, MLPA NGS, MLPA	- Приоритетно для мутаций с большей пенетрантностью и предиктивной ценностью - Prioritized for mutation with greater penetrance and predictive value

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; MLPA – мультиплексная амплификация лигированных зондов; ВПС – высокопроизводительное секвенирование; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; HIF – индуцируемый гипоксией фактор; УЗИ – ультразвуковое исследование; MSI – микросателлитная нестабильность.
Note. CNS – central nervous system; MLPA – multiplex ligation dependent probe amplification; NGS – next-generation sequencing; MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; HIF – hypoxia-inducible factor; US – ultrasound examination; MSI – microsatellite instability.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Михайленко Д.С., Немцова М.В., Алексеев Б.Я. Опухоли почки при наследственных онкологических синдромах. В кн.: Рак почки: клинические и экспериментальные исследования. Под ред. Н.Е. Кушлинского, В.Б. Матвеева, Н.А. Огнерубова, М.И. Давыдова. Глава 7. М.: Издательство РАМН, 2019. С. 188–211. Mikhaylenko D.S., Nemtsova M.V., Alekseev B.Ya. Kidney tumors in hereditary cancer syndromes. In: Kidney cancer: clinical and experimental studies. Eds.: N.E. Kushlinsky, V.B. Matveev, N.A. Ognerubov, M.I. Davydov. Chapter 7. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2019. Pp. 188–211. (In Russ.).
3. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки, 2021. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10>. Clinical Guidelines. Kidney parenchyma cancer, 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10>. (In Russ.).
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer, v. 4.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
5. Danishevich A., Bilyalov A., Baychorov M. et al. Von Hippel–Lindau syndrome: the family clinical case and brief review of the literature. *BioNanoScience* 2022;12:184–90. DOI: 10.1007/s12668-021-00933-3
6. Carlo M.I., Hakimi A.A., Stewart G.D. et al. Familial kidney cancer: implications of new syndromes and molecular insights. *Eur Urol* 2019;76(6):754–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.015
7. Михайленко Д.С., Шагина О.А., Тюльпаков А.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Хиппеля–Линдау: учебно-методическое пособие. Под ред. Д.С. Михайленко. М.: Триумф, 2021. 44 с. Mikhaylenko D.S., Shchagina O.A., Tyulpakov A.N. et al. Molecular genetic diagnostics of the Hippel–Lindau syndrome: guideline. Ed.: D.S. Mikhaylenko. Moscow: Triumph, 2021. 44 p. (In Russ.).
8. Ricketts C.J., Vocke C.D., Lang M. et al. A germline 1;3 translocation disrupting the *VHL* gene: a novel genetic cause for von Hippel–Lindau. *J Med Genet* 2022;59(1):18–22. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107308
9. Mizutani K., Yokoi S., Sawada S. et al. Derivative chromosome 3 loss from t(3;6)(q12;q14) followed by differential *VHL* mutations underlie multifocal ccRCC. *Cancer Genomics Proteomics* 2022;19(6):740–6. DOI: 10.21873/cgp.20356
10. Oldfield L.E., Grzybowski J., Grenier S. et al. VHL mosaicism: the added value of multi-tissue analysis. *NPJ Genom Med* 2022;7(1):21. DOI: 10.1038/s41525-022-00291-3
11. Whitman A., Damodharan S., Bhatia A. et al. Hemangioblastoma and mosaic von Hippel–Lindau disease: rare presentation and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2023;39(5):1361–3. DOI: 10.1007/s00381-023-05859-7
12. Coppin L., Plouvier P., Crepin M. et al. Optimization of next-generation sequencing technologies for von Hippel Lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods. *J Mol Diagn* 2019;21(3):462–70. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.01.005
13. Moch H., Amin M.B., Berney D.M. et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs — part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 2022;82(5):458–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.016
14. Andreou A., Yngvadottir B., Bassaganyas L. et al. Elongin C (ELOC/TCEB1)-associated von Hippel–Lindau disease. *Hum Mol Genet* 2022;31(16):2728–37. DOI: 10.1093/hmg/ddac066
15. Mathiesen J.S., Effraimidis G., Rossing M. et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review. *Semin Cancer Biol* 2022;79:163–79. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.03.035
16. Ben Aim L., Maher E.R., Cascon A. et al. International initiative for a curated *SDHB* variant database improving the diagnosis of hereditary paraganglioma and pheochromocytoma. *J Med Genet* 2022;59(8):785–92. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107652
17. Karuppasamy G., Farooqi A.A., Sajid S., Elouzi E. Hereditary pheochromocytoma with a mutation in the succinate dehydrogenase subunit A gene. *Cureus* 2022;14(4):e24584. DOI: 10.7759/cureus.24584
18. Lewis M.A. Hereditary syndromes in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(6):50. DOI: 10.1007/s11864-020-00749-5
19. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. v.10.09.2020. Available at: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/forms/vhla-active-surveillance-guidelines.pdf>.
20. Singh S., Chaurasia A., Gopal N. et al. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med* 2022;34(173):205–20.
21. Happle R. Hornstein–Knickenberg syndrome vs. Birt–Hogg–Dubé syndrome: a critical review of an unjustified designation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(4):885–7. DOI: 10.1111/jdv.16190
22. Bruinsma F.J., Dowty J.G., Win A.K. et al. Update of penetrance estimates in Birt–Hogg–Dubé syndrome. *J Med Genet* 2023;60(4):317–26. DOI: 10.1136/jmg-2022-109104
23. Mikhaylenko D.S., Matveev V.B., Filippova M.G. et al. Comprehensive molecular genetic diagnostics of Birt–Hogg–Dubé syndrome in a Russian patient with renal cancer and lung cysts: a case report. *Case Rep Oncol* 2021;14(2):963–71. DOI: 10.1159/000516763
24. Matsumoto K., Lim D., Pharoah P.D. et al. A systematic review assessing the existence of pneumothorax-only variants of *FLCN*. Implications for lifelong surveillance of renal tumours. *Eur J Hum Genet* 2021;29(11):1595–600. DOI: 10.1038/s41431-021-00921-x
25. Schmidt L.S., Linehan W.M. *FLCN*: the causative gene for Birt–Hogg–Dubé syndrome. *Gene* 2018;640:28–42. DOI: 10.1016/j.gene.2017.09.044
26. Ball M.W., Ricketts C.J. Complexities in estimating the true risk of hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma and the development of kidney cancer. *Cancer* 2020;126(16):3617–9. DOI: 10.1002/cncr.32915
27. Scharnitz T., Nakamura M., Koeppe E. et al. The spectrum of clinical and genetic findings in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) with relevance to patient outcomes: a retrospective study from a large academic tertiary referral center. *Am J Cancer Res* 2023;13(1):236–44.
28. Lu E., Hatchell K.E., Nielsen S.M. et al. Fumarate hydratase variant prevalence and manifestations among individuals receiving germline testing. *Cancer* 2022;128(4):675–84. DOI: 10.1002/cncr.33997
29. Sanchez-Heras A.B., Castillejo A., Garcia-Diaz J.D. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome in Spain: clinical and genetic characterization. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3277. DOI: 10.3390/cancers12113277
30. Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel)* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
31. Yong C., Stewart G.D., Frezza C. Oncometabolites in renal cancer. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(3):156–72. DOI: 10.1038/s41581-019-0210-z
32. Shuch B., Li S., Risch H. et al. Estimation of the carrier frequency of fumarate hydratase alterations and implications for kidney cancer risk in hereditary leiomyomatosis and renal cancer. *Cancer* 2020;126(16):3657–66. DOI: 10.1002/cncr.32914
33. Vocke C.D., Ricketts C.J., Merino M.J. et al. Comprehensive genomic and phenotypic characterization of germline *FH* deletion in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56(6):484–92. DOI: 10.1002/gcc.22452

34. Alzahrani A.S., Alsweilem M., Alghamdi B., Al-Hindi H. Fumarate hydratase is a novel gene for familial non-medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(9):2539–44. DOI: 10.1210/clinem/dgac386
35. Chayed Z., Kristensen L.K., Ousager L.B. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma: a case series and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):34. DOI: 10.1186/s13023-020-01653-9
36. Forde C., Lim D.H.K., Alwan Y. et al. Hereditary leiomyomatosis and renal Cell cancer: clinical, molecular, and screening features in a cohort of 185 affected individuals. *Eur Urol Oncol* 2020;3(6):764–72. DOI: 10.1016/j.euo.2019.11.002
37. Catarina T., Quental M.S., Brandao J.R., Silva-Ramos M. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer-recognizing patterns may save lives. *J Kidney Cancer VHL* 2022;9(2):27–31. DOI: 10.15586/jkcvhl.v9i2.222
38. Sebai M., Tulasne D., Caputo S.M. et al. Novel germline MET pathogenic variants in French patients with papillary renal cell carcinomas type I. *Hum Mutat* 2022;43(3):316–27. DOI: 10.1002/humu.24313
39. Pilarski R., Carlo M.I., Cebulla C., Abdel-Rahman M. BAP1 tumor predisposition syndrome. 2016 Oct 13 [updated 2022 Mar 24]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2023.
40. Pandithan D., Klebe S., McKavanagh G. et al. BAP1 tumour predisposition syndrome due to whole *BAP1* gene deletion. *Case Rep Genet* 2022;2022:5503505. DOI: 10.1155/2022/5503505
41. Alshoabi S.A., Hamid A.M., Alhazmi F.H. et al. Diagnostic features of tuberous sclerosis complex: case report and literature review. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12(1):846–61. DOI: 10.21037/qims-21-412
42. Gomes I., Jesus Ribeiro J., Palavra F. Monitoring and managing patients with tuberous sclerosis complex: current state of knowledge. *J Multidiscip Healthc* 2022;15:1469–80. DOI: 10.2147/JMDH.S266990
43. Kumar P., Zadjali F., Yao Y., Bissler J.J. Renal cystic disease in tuberous sclerosis complex. *Exp Biol Med* (Maywood) 2021;246(19):2111–7. DOI: 10.1177/15353702211038378
44. Henske E.P., Cornejo K.M., Wu C.L. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Genes* (Basel) 2021;12(10):1585. DOI: 10.3390/genes12101585
45. Аношкин К.И., Карандашева К.О., Танас А.С. и др. Медицинская технология комплексной ДНК-диагностики tuberous sclerosis. *Медицинская генетика* 2018;17(8):32–7. DOI: 10.25557/2073-7998.2018.08.32-37
Anoshkin K.I., Karandasheva K.O., Tanas A.S. et al. Medical technology for comprehensive DNA analysis in tuberous sclerosis. *Meditsinskaya genetika* = *Medical Genetics* 2018;17(8):32–7. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2018.08.32-37
46. Yoo A., Tang C., Zucker M. et al. Genomic and metabolic hallmarks of SDH- and FH-deficient renal cell carcinomas. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1278–88. DOI: 10.1016/j.euf.2021.12.002
47. Wilczek Y., Sachdeva A., Turner H., Veeratterapillay R. SDH-deficient renal cell carcinoma: a clinicopathological analysis highlighting the role of genetic counselling. *Ann R Coll Surg Engl* 2021;103(1):e20–2. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0196
48. Lee Y.C., Lee Y.L., Li C.Y. *BRCA* genes and related cancers: a meta-analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina* (Kaunas) 2021;57(9):905. DOI: 10.3390/medicina57090905
49. Rocca V., Blandino G., D'Antona L. et al. Li–Fraumeni syndrome: mutation of *TP53* is a biomarker of hereditary predisposition to tumor: new insights and advances in the treatment. *Cancers* (Basel) 2022;14(15):3664. DOI: 10.3390/cancers14153664
50. Schneider K., Zelly K., Nichols K.E., Garber J. Li–Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [updated 2019 Nov 21]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2023.
51. Bhattacharya P., McHugh T.W. Lynch Syndrome. 2023 Feb 4. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
52. Roupret M., Seisen T., Birtle A.J. et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol* 2023;84(1):49–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.013
53. Nassour A.J., Jain A., Hui N. et al. Relative risk of bladder and kidney cancer in Lynch syndrome: systematic review and meta-analysis. *Cancers* (Basel) 2023;15(2):506. DOI: 10.3390/cancers15020506
54. Цуканов А.С., Кашников В.Н., Пикун Д.Ю., Чернышов С.В. Синдром Линча. Диагностика, мониторинг и лечение. Учебно-методическое пособие. М.: Боргес, 2021. 40 с.
Tsukanov A.S., Kashnikov V.N., Pikunov D.Yu., Chernyshov S.V. Lynch syndrome — diagnosis, monitoring and treatment: Guideline. Moscow: Borges, 2021. 40 p. (In Russ.).
55. Хатьков И.Е., Жукова Л.Г., Данишев А.М. и др. Методические рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М., 2022. 27 с.
Khatkov I.E., Zhukova L.G., Danishevich A.M. et al. Guidelines for the counseling of patients with verified (confirmed) hereditary cancer syndromes and their relatives with an identified predisposition to the development of oncological diseases. Moscow, 2022. 27 p. (In Russ.).
56. Van de Beek I., Glykofridis I.E., Wagner A. et al. Combined germline pathogenic variants in *FLCN* and *TP53* are associated with early onset renal cell carcinoma and brain tumors. *Mol Genet Genomic Med* 2023;11(2):e2098. DOI: 10.1002/mgg3.2098
57. McGuigan A., Whitworth J., Andreou A. et al. Multilocus inherited neoplasia allele syndrome (MINAS): an update. *Eur J Hum Genet* 2022;30(3):265–70. DOI: 10.1038/s41431-021-01013-6

Вклад авторов

Д.С. Михайленко: разработка концепции обзора, написание всех основных разделов статьи;
Н.А. Горбань: описание патоморфологических характеристик опухолей почки;
Д.В. Залетаев: редактирование текста статьи, написание вспомогательных разделов для подачи в журнал.

Authors' contributions

D.S. Mikhaylenko: general concept of this review, writing all the main sections of the article;
N.A. Gorban: description of the pathomorphological characteristics of renal cancers;
D.V. Zaletaev: article editing, writing accompanying sections for submission to the journal.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.С. Михайленко / D.S. Mikhaylenko: <https://orcid.org/0000-0001-9780-8708>
Д.В. Залетаев / D.V. Zaletaev: <https://orcid.org/0000-0002-9323-2673>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на 2023 г.

Funding. The research was performed within the 2023 state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics.

Статья поступила: 03.08.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023.
Article submitted: 03.08.2023. **Accepted for publication:** 12.09.2023.

Хирургические доступы при лечении рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия

Р.Н. Комаров¹, Л.М. Рапопорт², М. Шао¹, М.И. Ткачев¹, Б.М. Тлисов¹, А.В. Заваруев³, А.О. Симонян¹

¹Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1;

²Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1;

³кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 675001 Благовещенск, ул. Горького, 95

Контакты: Минчэн Шао baiminger@hotmail.com

В статье подробно рассмотрен вопрос выбора хирургического доступа для лечения рака почки, осложненного опухолевым тромбозом с инвазией в нижнюю полую вену и правое предсердие. Такая клиническая ситуация представляет серьезную проблему для хирургов, поскольку опухолевый тромбоз может препятствовать доступу к операционной области и повышать риск осложнений. Проведен анализ различных методов хирургического доступа, включая открытое вмешательство, роботическую операцию и минимально инвазивные операции, которые могут быть использованы для лечения рака почки, осложненного тромбозом нижней полой вены и правого предсердия. Проведен поиск и обсуждение факторов, которые необходимо учитывать при выборе оптимального хирургического доступа.

Ключевые слова: рак почки, опухолевый тромбоз, правое предсердие, полая вена, хирургический доступ

Для цитирования: Комаров Р.Н., Рапопорт Л.М., Шао М. и др. Хирургические доступы при лечении рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия. Онкоурология 2023;19(3):146–52. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-146-152>

Surgical access in treatment of kidney cancer complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava and right atrium

R.N. Komarov¹, L.M. Rapoport², M. Shao¹, M.I. Tkachev¹, B.M. Tlisov¹, A.V. Zavaruev³, A.O. Simonyan¹

¹Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 6 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

²R.M. Fronshtein Urology Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;

³Department of Hospital Surgery with a course of Children's Surgery, Amur State Medical Academy; 95 Gor'kogo St., Blagoveshchensk 675001, Russia

Contacts: Minchen Shao baiminger@hotmail.com

This article discusses the choice of surgical access in renal cancer complicated by tumor thrombus with invasion into the inferior vena cava and the right atrium. This clinical scenario poses a major challenge to the surgeons, as tumor thrombus can obstruct access to the surgical area and increase the risk of complications. This article discusses various surgical access techniques that can be used in treatment of kidney cancer complicated by tumor thrombus of the inferior vena cava and right atrium, including open surgery, robotic surgery, and minimally invasive techniques. An analysis of factors to consider in selection of the optimal surgical access was performed.

Keywords: kidney cancer, tumor thrombosis, right atrium, vena cava, surgical access

For citation: Komarov R.N., Rapoport L.M., Shao M. et al. Surgical access in treatment of kidney cancer complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava and right atrium. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):146–52. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-146-152>

Введение

Почечно-клеточная карцинома, также известная как почечная аденокарцинома, — злокачественная опухоль эпителиальной системы мочевых канальцев мозгового вещества почечной паренхимы. Почечная аденокарцинома — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей мочевыделительной системы. Частота возникновения составляет приблизительно 23 % от общего числа опухолей мочевыделительной системы [1].

По данным Глобальной онкологической обсерватории Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в России было зарегистрировано 25 087 (4,2 %) новых случаев рака почки и 20 474 (6,6 %) случая смерти от этой патологии. В структуре онкологической заболеваемости рак почки занимал 8-е место, в структуре смертности от рака — 5-е место [2].

Опухолевый тромбоз является осложнением злокачественного новообразования вследствие попадания опухолевых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды и их скопления с последующим образованием тромботических масс. Факт опухолевого тромбоза был впервые установлен в 1893 г. английским ученым Bland Sutton [3].

Наиболее распространенной злокачественной опухолью, ассоциированной с опухолевым тромбозом, является почечно-клеточная карцинома, на 2-м месте — гепатоцеллюлярная карцинома [4]. У 10 % пациентов с раком почки опухоль прорастает в нижнюю полую вену (НПВ), вызывая опухолевый тромбоз [5–7], у 1 % — опухолевый тромбоз распространяется на правое предсердие [8]. Опухолевый тромбоз III уровня или выше встречается у 10–25 % пациентов с почечной аденокарциномой, осложненной тромбозом НПВ [9]. Как правило, опухолевый тромбоз при раке почки вначале поражает почечную вену, затем распространяется в просвет НПВ и растет вверх, достигая правого предсердия [10].

Хирургическое вмешательство является единственным вариантом лечения пациентов без метастатического процесса, при этом 5-летняя выживаемость после операции высокая и достигает 60 % [11, 12]. При хирургическом вмешательстве необходимо максимально возможное удаление опухолевого тромбоза, особенно если он инфильтрирует просвет стенки сосуда, что требует резекции сосуда с его дальнейшей заменой протезом или гомографтом (в случае поражения НПВ). Традиционная открытая операция является привычным и более предпочтительным вариантом для хирургов.

Появление минимально инвазивной хирургии открывает новые перспективы. Технические средства продолжают совершенствоваться, повсеместно исполь-

зуется лапароскопия, и внедряются в практику роботические операции. Несмотря на то что в кардиохирургии по сравнению с торакальным и абдоминальным доступами не так часто используются минимально инвазивные доступы, ученые разрабатывают их варианты, поскольку это позволит открыть дополнительные возможности как для хирургов, так и для пациентов.

В статье мы рассмотрим различные техники хирургического доступа, которые могут быть использованы при раке почки, осложненном тромбозом НПВ и правого предсердия, и проанализируем факторы, которые следует учитывать при выборе оптимального доступа.

Открытая операция

В 1913 г. А.А. Berg опубликовал первый в мире отчет о нефрэктомии в сочетании с опухолевой тромбэктомией НПВ [13]. Для пациентов, имеющих опухолевый тромбоз, соответствующий IV уровню по классификации клиники Мэйо, операцией выбора является открытая нефрэктомия в сочетании с тромбэктомией. Данный вид хирургического лечения позволяет получить адекватный доступ к внутренним полостям НПВ и правого предсердия, провести удаление почки и НПВ и при необходимости правого предсердия под хорошим зрительным контролем.

Пациенты с раком почки и венозным опухолевым тромбозом имеют гиперкоагуляционное состояние, поэтому возможно одномоментное возникновение как опухолевого, так и гиперкоагуляционного тромбоза [14, 15]. Наличие гиперкоагуляционного тромбоза НПВ имеет принципиальное значение при решении о необходимости сегментарной резекции НПВ [16, 17].

Опухолевый тромбоз может инвазировать стенку НПВ или вызвать ее окклюзию. Это является показанием для обструктивной циркулярной резекции, так как в этих случаях осуществляется венозный отток по системам развитых коллатералей.

У 15–20 % пациентов с опухолевым тромбозом в НПВ и правом предсердии I–IV уровней по классификации клиники Мэйо требуется проведение сегментарной резекции НПВ [18]. У пациентов, перенесших сегментарную резекцию НПВ, часто возникают осложнения, такие как почечная недостаточность и отек нижних конечностей. Поэтому снижение риска послеоперационных осложнений является одной из ключевых задач для хирургов при проведении данных вмешательств.

При выполнении традиционной открытой операции также существуют различные хирургические разрезы. Некоторые хирурги рекомендуют разрез chevron [19],

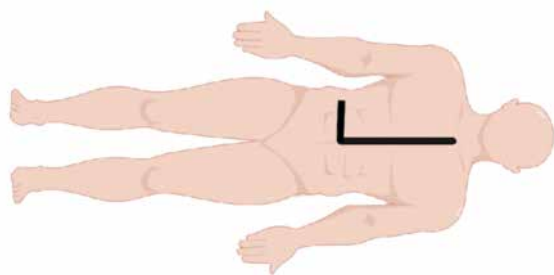


Рис. 1. Комбинированный доступ (стернотомия и доступ по Черни) у пациента с раком правой почки и тромбозом до уровня правого предсердия
Fig. 1. Combination access (sternotomy and Cherney incision) in a patient with cancer of the right kidney and thrombus to the level of the right atrium

другие используют комбинированный торакоабдоминальный разрез [20] или L-образный разрез (доступ по Черни) в середине абдоминальной области (рис. 1) [21]. Доступ по Федорову часто применяется при нефрэктомии, однако он не обеспечивает необходимого доступа к НПВ и поэтому не рассматривается.

Стернотомия считается лучшим хирургическим доступом, поскольку этот разрез позволяет максимально обнажить печеночные сосуды и НПВ в ретропеченочной части печени. Следует отметить, что этот разрез также сопровождается риском осложнений, которые включают сильную послеоперационную боль, нарушение функции диафрагмы, повреждение селезенки и необходимость установки дренажа в грудную клетку после операции [22].

По мнению X. Zhao и соавт. из Пекинского университета, одними из критериев, которые могут повлиять на выбор хирургического доступа, являются высота, на которую проросла опухоль в НПВ, когда опухолевый тромбоз распространился выше уровня диафрагмы, и наличие инвазии в правое предсердие (рис. 2) [23].

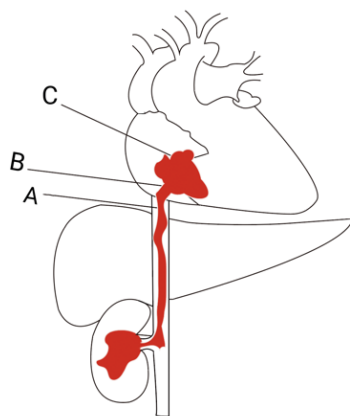


Рис. 2. Опухолевый тромбоз (показан красным цветом): А — над диафрагмой, но не в предсердии; В — в правом предсердии ≤ 2 см; С — в правом предсердии > 2 см
Fig. 2. Tumor thrombus (red): A — above the diaphragm but not in the atrium; B — in the right atrium ≤ 2 cm; C — in the right atrium > 2 cm

По данным авторов, если опухолевый процесс достиг уровня выше диафрагмы, но не затронул правое предсердие, то возможно удаление опухолевого тромбоза без стернотомии. Если опухолевый тромбоз достиг полости правого предсердия, но не превышает уровня 2 см, предпочтительно осуществить доступ через срединную стернотомию для адекватной визуализации сердца, в частности правого предсердия, и затем использовать технику Milking, при которой опухолевые массы сдавливаются в просвете НПВ с помощью пальцев таким образом, что блокируется миграция опухолевых масс вверх. Если опухолевый тромбоз находится в правом предсердии и превышает уровень 2 см, предсердие необходимо вскрыть с применением искусственного кровообращения и удалить тромботические массы в бескровной среде.

Несмотря на то что открытая операция в условиях искусственного кровообращения позволяет удалить опухолевые тромботические массы в бескровной среде, она предполагает большой разрез и, соответственно, большие объем кровопотери и количество послеоперационных осложнений. При этом хирургический доступ, необходимый для удаления тромбоза над уровнем диафрагмы, без срединной стернотомии меньше и имеет меньшую частоту послеоперационных осложнений, что делает его более предпочтительным для пациентов с размером опухоли в правом предсердии до 2 см [24]. Необходимо помнить, что применение искусственного кровообращения должно основываться на состоянии самого пациента, интраоперационных обстоятельствах и активно использоваться в случае крайней необходимости.

Минимально инвазивная операция

В последние годы с развитием хирургической техники лапароскопические и даже роботические техники постепенно внедряются в хирургию опухолевого тромбоза. В 1996 г. E.M. McDougall и соавт. впервые выполнили лапароскопическую операцию при раке почек с опухолевым тромбозом НПВ I уровня по классификации клиники Мэйо [25]. Позднее, в 2006 г., F.R. Romero и соавт. сообщили о первом опыте лапароскопической операции при раке почек с опухолевым тромбозом НПВ II уровня по классификации клиники Мэйо [26]. После успешных результатов лапароскопические операции все чаще стали использоваться хирургами для лечения пациентов с раком почки с опухолевым тромбозом ниже II уровня по классификации клиники Мэйо, в связи с чем увеличилось количество успешных случаев данных операций и публикаций отчетов о них [27].

Минимально инвазивная хирургия имеет неоспоримые преимущества в виде меньшего разреза, более короткого интраоперационного времени и более быстрого восстановления пациента по сравнению с традиционной открытой операцией.

Роботическая хирургия предлагает следующие преимущества в дополнение к таковым лапароскопической операции. Во-первых, трехмерное изображение, обеспеченное камерой хирургического робота, позволяет значительно увеличить операционную область без глубокого введения, давая хирургу более четкий визуальный ряд операции, при этом значительно снижая сложность удаления опухолевого тромба. Во-вторых, хирургическая роботическая система имеет режим имитации оперативного обучения, что сокращает время обучения хирурга по сравнению с другими видами вмешательств, а роботизированная рука внешнего робота устраняет неблагоприятные эффекты, вызванные дыханием и физиологическими вибрациями человеческого тела. В-третьих, неограниченное движение роботизированной руки значительно повышает точность манипуляций при операции, что особенно заметно при выделении жизненно важных органов и анастомозировании сосудов, с преимуществом возможности работать в ограниченном пространстве [28].

Роботическая радикальная нефрэктомия с опухолевой тромбэктомией нижней полой вены

Согласно результатам исследований последних лет, роботическая операция может быть проведена не только у пациентов с опухолевым тромбозом 0–II уровней по классификации клиники Мэйо. По данным D. Shen и соавт., возможно использование робот-ассистированных операций у пациентов с почечной аденокарциномой, осложненной тромбозом НПВ, соответствующим III–IV уровням по классификации клиники Мэйо [29, 30]. D. Li и соавт. опубликовали 5 случаев выполнения робот-ассистированной тромбэктомии из НПВ IV уровня по классификации клиники Мэйо [31]. В 2017 г. M. Wang и X. Zhou сообщили об успешном случае проведения робот-ассистированной лапароскопической тромбэктомии при раке почки с опухолью IV уровня по классификации клиники Мэйо (с инвазией в правое предсердие) с использованием искусственного кровообращения [32].

На основании этих исследований можно сделать вывод, что минимально инвазивная хирургия, включая роботическую, может быть выбором метода лечения для пациентов с почечно-клеточной карциномой, осложненной опухолевыми тромбозами НПВ не только 0–II уровней по классификации клиники Мэйо, но и III–IV уровней. Поэтому в будущем роботическая радикальная нефрэктомия с опухолевой тромбэктомией будет предпочтительным вариантом для пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом НПВ.

Классификация опухолевых тромбозов нижней полой вены 301

Классификация клиники Мэйо является основной для опухолевых тромбозов при проведении открытых опе-

раций. С развитием минимально инвазивных методов операций появились ограничения в использовании данной классификации. Классификация клиники Мэйо не подходит для минимально инвазивной операции при опухолевом тромбозе НПВ и правого предсердия, тогда как классификация 301 является наиболее оптимальной.

Результаты исследования X. Ma и соавт. показывают, что в классификации клиники Мэйо отсутствуют четкие анатомические ориентиры для опухолевого тромбоза левой почечной вены и опухолевого тромбоза заднего печеночного сегмента, поэтому классификация не может быть применима при минимально инвазивных операциях, особенно при робот-ассистированных вмешательствах, так как она приводит к нечеткому определению времени задержки и рассечения магистральных сосудов. Авторы обнаружили, что верхняя брыжеечная артерия и печеночная и воротная вены являются важнейшими анатомическими ориентирами при проведении минимально инвазивной операции [28]. Поэтому член команды профессор X. Zhang разработал собственную классификацию опухолевых тромбозов, основанную на анатомической характеристике правой и левой почечных вен при минимально инвазивных операциях, которая получила название «классификация 301» [33].

Классификация 301:

- уровень 0 — опухолевый тромбоз, расположенный в правой почечной вене;
- уровень 0a — опухолевый тромбоз, расположенный в левой почечной вене, не достигающий уровня верхней брыжеечной артерии;
- уровень 0b — опухолевый тромбоз, расположенный в левой почечной вене и выше уровня верхней брыжеечной артерии;
- уровень I — опухолевый тромбоз с инвазией в НПВ, не достигающий уровня воротной вены;
- уровень II — опухолевый тромбоз с инвазией в НПВ, выше уровня воротной вены, но ниже уровня печеночной вены;
- уровень III — опухолевый тромбоз с инвазией в НПВ, достигающий или расположенный выше уровня печеночной вены, но ниже уровня диафрагмы;
- уровень IV — опухолевый тромбоз выше уровня диафрагмы.

Рекомендации по ходу операции

По мнению Q. Huang и соавт., классификация 301 больше подходит для минимально инвазивного хирургического доступа при лечении опухолевого тромбоза НПВ и правого предсердия. Перед операцией необходимо провести магнитно-резонансную томографию для определения высоты и анатомического расположения опухолевого тромбоза, затем для каждого уровня опухолевого тромбоза по классификации 301 разработать детальную хирургическую стратегию [33].

- у пациентов с опухолевым тромбозом уровня 0 следует выполнить радикальную правую нефрэктомия;
- у пациентов с опухолевым тромбозом уровней 0a и 0b следует выполнить радикальную левую нефрэктомия, в частности при уровне 0b перед радикальной левой нефрэктомией провести эмболизацию левой почечной артерии;
- при опухолевом тромбозе I уровня нет необходимости мобилизовывать печень, следует только ее приподнять, а затем пересечь 1–3 короткие печеночные вены;
- при опухолевом тромбозе II уровня правую печеночную долю необходимо мобилизовать без блокирования печеночного кровотока, а затем пересечь 2–5 коротких печеночных вен;
- при опухолевом тромбозе III уровня следует мобилизовать правую и левую печеночные доли и блокировать портальный кровоток во время операции, затем провести реверсию вены и пересечь необходимое количество коротких печеночных вен в зависимости от ситуации интраоперационно;
- опухолевый тромбоз IV уровня требует использования искусственного кровообращения и пережатия верхней полой вены и НПВ над диафрагмой с последующим торакоскопическим сегментарным удалением опухолевого тромбоза в предсердии.

Кроме этого, авторами даны рекомендации по выбору между лапароскопической и роботической операцией. Как следствие, сделан вывод, что лапароскопическая операция является лучшим вариантом для пациентов с опухолевым тромбозом уровней 0–0a, при тромбозе уровня 0b и выше следует отдать предпочтение хирургической роботической операции. Также в зависимости от размера опухоли и состояния пациента следует рассмотреть возможность применения искусственного кровообращения или традиционной открытой операции.

Обсуждение

Пациенты с раком почки и опухолевым тромбозом НПВ после радикальной нефрэктомии и удаления всего опухолевого тромба имеют более высокую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, которым не выполнялось хирургическое лечение. Так, 12-месячная скорректированная выживаемость пациентов с раком почки и опухолевым тромбозом НПВ без отдаленных метастазов, которым не выполнялось хирургическое лечение, составила 41 % (медиана 8 мес), у пациентов без операции и с отдаленными метастазами — 10 % (медиана 3 мес) [34], у пациентов, которым была проведена операция, — 36 % (медиана 19,3 мес) [35]. Таким образом, выполнение хирургического лечения позволяет улучшить прогноз и увеличить выживаемость пациентов.

Техника искусственного кровообращения дает возможность полностью визуализировать операционную зону. Если НПВ полностью окклюзирована, для обеспечения венозного возврата к сердцу необходимо использовать искусственное кровообращение. В настоящее время доступны 2 метода искусственного кровообращения: сердечно-легочное и венозное.

Температура определяет безопасное время для полной остановки кровообращения. В условиях глубокой гипотермии (анальная температура около 20 °С) безопасное время для остановки циркуляции составляет 1 ч, однако это может пагубно сказаться на реперфузии почек и легких пациента. Техника умеренной гипотермии (анальная температура около 32 °С), которая менее травматична и более безопасна для пациента, но имеет короткое безопасное время остановки циркуляции 8–10 мин, подходит для пациентов с плохим физиологическим состоянием, которые ожидают несложной операции, но не показана для пациентов, у которых опухолевый тромб легко смещается. Кроме того, техники искусственного кровообращения связаны с высоким риском инсульта и периоперационной смерти [36]. В связи с этим необходимо найти оптимальный критерий для использования искусственного кровообращения.

Заключение

Ранее считалось, что минимально инвазивная хирургия, включая роботическую, показана только пациентам с опухолевым тромбозом 0–II уровней. Однако рост количества исследований с успешными результатами убедительно доказал, что минимально инвазивная операция и даже роботическая хирургия являются безопасными и эффективными у пациентов с опухолевым тромбозом III–IV уровня.

Поэтому в будущем кардиохирурги и урологи сконцентрируют фокус внимания на том, как разработать наилучшую хирургическую стратегию при опухолевом тромбозе НПВ и правого предсердия.

Необходимо дальнейшее углубленное исследование идеального материала для замены или реконструкции после частичной резекции НПВ. Необходимо будет найти ответы на вопросы, как минимизировать время искусственного кровообращения во время операции, как уменьшить вероятность интра- и послеоперационных осложнений, значительно улучшая прогноз пациента и увеличивая показатели 5-летней выживаемости.

Наконец, по мере дальнейшего развития научных исследований усилия кардиохирургов, безусловно, продвинут кардиохирургию в эру минимально инвазивной хирургии. Хирургическое лечение опухолевого тромбоза НПВ и правого предсердия также будет становиться все более безопасным и эффективным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. World health statistics 2020: cancer today in Russia Federation. The Global Cancer Observatory. 2021.
3. Сухарев А.В., Кошечкина А.Н., Пашков Ю.В. Сосудистая инвазия бассейна нижней полой вены у детей с нефробластомой: общие сведения, классификация и стадирование (обзор литературы). *Детская онкология* 2005;(3):30.
4. Sukharev A.V., Koshechkina A.N., Pashkov Yu.V. Vascular invasion of the inferior vena cava in children with nephroblastoma: general information, classification and staging (literature review). *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2005;(3):30. (In Russ.).
4. Marcoux C., Al Ghamdi S., Manos D. et al. Natural history of tumor thrombus: a single-centre retrospective study. *Blood* 2019;134:2430.
5. Lardas M., Stewart F., Scrimgeour D. et al. Systematic review of surgical management of nonmetastatic renal cell carcinoma with vena caval thrombus. *Eur Urol* 2016;70(2):265–80. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.034
6. Psutka S.P., Leibovich B.C. Management of inferior vena cava tumor thrombus in locally advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2015;7(4):216–29. DOI: 10.1177/1756287215576443
7. Woodruff D.Y., van Veldhuizen P., Muehlebach G. et al. The peri-operative management of an inferior vena caval tumor thrombus in patients with renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2013;31(5):517–21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.03.006
8. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int* 2004;94(1):33–41. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x
9. Hatcher P.A., Anderson E.E., Paulson D.F. et al. Surgical management and prognosis of renal cell carcinoma invading the vena cava. *J Urol* 1991;145(1):20–3; discussion 3–4. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)38235-6
10. Nerli R., Dixit M., Mohan G. et al. Renal cell carcinoma with vena caval thrombus extending into the right atrium: our experience. *Nephrol Urol Monthly* 2010;2(4):497–503.
11. Marshall F.F., Dietrick D.D., Baumgartner W.A., Reitz B.A. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins. *J Urol* 1988;139(6):1166–72. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)42848-5
12. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987;59(5):390–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.1987.tb04832.x
13. Berg A.A. Malignant hypernephroma of the kidney, its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure. *Surg Gynecol Obstet* 1913;17:463–71.
14. Cheng Y., Cai X. Malignant tumor and thrombosis. *Chin Clin Oncol* 2010;15(4):376–9.
15. Wang M., Ping H., Niu Y. et al. Pure conventional laparoscopic radical nephrectomy with level II vena cava tumor thrombectomy. *Int Braz J Urol* 2014;40(2):266–73. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.02.18
16. Ayyathurai R., Garcia-Roig M., Gorin M.A. et al. Bland thrombus association with tumour thrombus in renal cell carcinoma: analysis of surgical significance and role of inferior vena caval interruption. *BJU Int* 2012;110(11):E449–55. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11128.x
17. Blute M.L., Boorjian S.A., Leibovich B.C. et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178(2):440–5. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.121
18. Li L., Liu Z., Wang G. et al. Comparison of various imaging in the diagnosis of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus combined with bland thrombus. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2019;51(4):678–83. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.04.014
19. Nesbitt J.C., Soltero E.R., Dinney C.P. et al. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Ann Thorac Surg* 1997;63(6):1592–600. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)00329-9
20. Almatari A.L., Sathe A., Wideman L. et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: a review of relevant anatomy and surgical techniques for the general urologist. *Urol Oncol* 2023;41(4):153–65. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.11.021
21. Li J., Jin Y., Sun R. et al. Surgical treatment of renal tumor with tumor thrombus in inferior vena cava and right atrium: a report of three cases with long-term follow-up. *J Urol Clinic (Electronic Version)* 2018;(4):24–7.
22. Venkat S., Matteliano A., Drachenberg D. Thoracoabdominal approach for large retroperitoneal masses: case series and review. *Case Rep Urol* 2019;2019:8071025. DOI: 10.1155/2019/8071025
23. Zhao X., Li L., Liu Z. et al. Radical nephrectomy and inferior vena cava tumor thrombectomy for Mayo IV tumor thrombus: surgical techniques and clinical experience. *J Mod Urol* 2019;24(8):639–44.
24. Friedman E.L., Chawla N., Morris P.T. et al. Assessing the development of multidisciplinary care: experience of the National Cancer Institute Community Cancer Centers Program. *J Oncol Pract* 2015;11(1):e36–43. DOI: 10.1200/JOP.2014.001535
25. McDougall E.M., Clayman R.V., Elashry O.M. Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: the Washington University experience. *J Urol* 1996;155(4):1180–5.
26. Romero F.R., Muntener M., Bagga H.S. et al. Pure laparoscopic radical nephrectomy with level II vena caval thrombectomy. *Urology* 2006;68(5):1112–4. DOI: 10.1016/j.urology.2006.08.1084
27. Gu L., Ma X., Gao Y. et al. Robotic versus open level I–II inferior vena cava thrombectomy: a matched group comparative analysis. *J Urol* 2017;198(6):1241–6. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.094
28. Ma X., Xuan Y., Huang Q., Zhang X. Robotic surgery strategy for renal cancer combined with inferior vena cava carcinoma thrombosis. *J Clin Surg* 2021;29(2):104–7.
29. Shen D., Du S., Huang Q. et al. A modified sequential vascular control strategy in robot-assisted level III–IV inferior vena cava thrombectomy: initial series mimicking the open ‘milking’ technique principle. *BJU Int* 2020;126(4):447–56. DOI: 10.1111/bju.15094
30. Shen D., Du S., Wang C. et al. Application and clinical value of a modified sequential vascular-blocking strategy in robot-assisted laparoscopic nephrectomy combined with level III–IV inferior vena cava thrombectomy. *Chin J Robot Surg* 2020.
31. Li D., Zhao Y., Ma L. et al. Application of extracorporeal circulation and robotic assisted technology in patients undergoing renal carcinoma and level IV inferior vena cava tumor thrombi resection surgery. *Chin J Extracorp Circulat* 2019;17(6):327–9.
32. Wang M., Zhou X. Care of a patient with renal cancer with grade IV right atrial thrombus removed by robotic-assisted laparoscopic extracorporeal circulation. *Tianjin J Nurs* 2017;25(4):361–2.
33. Huang Q., Peng C., Gu L. et al. The “301 classification” system and surgical strategies for treatment of renal tumor and venous thrombus: report of 100 cases. *J Minimal Invas Urol* 2017;6(6):328–32.
34. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* Eds.: Reese A.C., Whitson J.M., Meng M.V. Elsevier, 2013.
35. Haddad A.Q., Wood C.G., Abel E.J. et al. Oncologic outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena caval thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter cohort. *J Urol* 2014;192(4):1050–6. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.111
36. Pouliot F., Shuch B., LaRochelle J.C. et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 2010;184(3):833–41. DOI: 10.1016/j.juro.2010.04.071

Вклад авторов

Р.Н. Комаров, Л.М. Рапопорт: общее руководство;
М. Шао: написание текста статьи;
М.И. Ткачёв, Б.М. Тлисов: редактирование статьи, помощь в написании статьи;
А.В. Заваруев, А.О. Симонян: обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

R.N. Komarov, L.M. Rapoport: general supervision;
M. Shao: article writing;
M.I. Tkachev, B.M. Tliso: article editing, help in article writing;
A.V. Zavaruev, A.O. Simonyan: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Комаров / R.N. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3904-6415>
Л.М. Рапопорт / L.M. Rapoport: <https://orcid.org/0000-0001-7787-1240>
М. Шао / M. Shao: <https://orcid.org/0000-0002-5080-0247>
М.И. Ткачёв / M.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7773>
Б.М. Тлисов / B.M. Tliso: <https://orcid.org/0000-0003-4094-8771>
А.О. Симонян / A.O. Simonyan: <https://orcid.org/0000-0001-7381-7925>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки

К.С. Титов^{1,2}, Е.В. Шутов^{1,3}, А.А. Алимов^{1,2}, С.С. Лебедев^{1,3}, А.А. Киричек¹, Г.М. Запиров²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Артемий Андреевич Алимов alimov.oncologist@gmail.com

Данный обзор литературы посвящен снижению функции почек при почечно-клеточном раке. По данным международных исследований, ряд пациентов на момент дебюта заболевания уже имеют хроническую болезнь почек. Хирургическое лечение приводит к уменьшению общего количества функционирующих нефронов. Лекарственная терапия вызывает ряд побочных явлений, в том числе нефротоксичность. В обзоре освещена проблема применения комбинированных режимов у пациентов с единственной почкой.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, таргетная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек

Для цитирования: Титов К.С., Шутов Е.В., Алимов А.А. и др. Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки. Онкоурология 2023;19(3):153–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-153-162>

Nephrotoxicity of combination drug therapy in metastatic renal cancer

K.S. Titov^{1,2}, E.V. Shutov^{1,3}, A.A. Alimov^{1,2}, S.S. Lebedev^{1,3}, A.A. Kirichek¹, G.M. Zapirov²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Artemiy Andreevich Alimov alimov.oncologist@gmail.com

The review covers reduced kidney function in the context of renal cell carcinoma. According to international studies, some patients already have chronic kidney disease at time of disease onset. Surgical treatment leads to a decrease in the total number of functioning nephrons. Drug therapy causes several adverse events including nephrotoxicity. The review discusses the problem of using combination regimens in patients with solitary kidney.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury

For citation: Titov K.S., Shutov E.V., Alimov A.A. et al. Nephrotoxicity of combination drug therapy in metastatic renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(3):153–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-153-162>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — группа злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире рак почки занимал 14-е место в структуре онкологической заболеваемости и 15-е место

в структуре смертности; около 62,9 % всех случаев рака почки приходилось на мужчин. Смертность также выше среди мужчин — 42,6 % против 39,8 % у женщин. Заболеваемость раком почки выше в странах Западной Европы и Северной Америки [1].

В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 3,8 % (4,7 % в мужской и 3,1 %

в женской популяции). В 2020 г. в России было зарегистрировано 21 362 новых случая рака почки, стандартизованный показатель заболеваемости достиг 14,59 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости за период с 2010 по 2020 г. составил 22,8 %. За 2020 г. от рака почки в России умерли 8455 пациентов, смертность составила 5,77 случая на 100 тыс. населения. Смертность от ПКР за период с 2010 по 2020 г. снизилась на 3,23 % [2].

Выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии рака почки составляет около 93 %, при II–III стадиях – 72,5 %, при IV стадии – только 12 % [3].

Спорадический рак почки – болезнь зрелого возраста. Согласно данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), средний возраст дебюта приходится на середину 7-й декады жизни [3].

Основной метод лечения ПКР локализованных и местно-распространенных стадий – хирургический. Радикальная резекция почки является предпочтительным объемом при опухолях до 4 см. Нефрэктомия выполняют при опухолях большего размера или при их неудобном анатомическом расположении. Лимфодиссекцию при клинически неизмененных лимфатических узлах (cN0) не проводят. При наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполняют расширенную лимфодиссекцию.

На данный момент адъювантная лекарственная терапия и лучевая терапия после радикального хирургического лечения рака почки не проводятся, поскольку не способствуют увеличению общей выживаемости (ОВ).

Алгоритм лечения метастатического ПКР на данный момент подвергается сомнению. Длительное время классическим подходом являлось проведение циторедуктивной нефрэктомии (цНЭ) с последующей лекарственной терапией. D.Y. Heng и соавт. в ретроспективном анализе 1658 клинических случаев показали, что увеличение ОВ при таком алгоритме происходит при наличии не более 4 факторов риска по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) [4].

В рандомизированном исследовании III фазы CARMENA, включившем 43 % пациентов группы неблагоприятного прогноза по классификации MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), было продемонстрировано, что цНЭ с последующим назначением сунитиниба не уступает таргетной терапии сунитинибом без операции в отношении ОВ. Медиана ОВ в группах составила 13,9 и 18,4 мес соответственно (отношение риска (ОР) смерти 0,89; 95 % доверительный интервал 0,71–1,10), что не превышает фиксированный лимит non-inferiority 1,2, заложенный дизайном клинического протокола [5].

Результаты рандомизированного исследования EORTC SURTIME показали, что отсроченная цНЭ после

индукционной терапии сунитинибом у больных группы промежуточного прогноза увеличивает ОВ по сравнению с немедленной цНЭ: медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес соответственно (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,34–0,95; $p = 0,032$) [6].

Пациенты с метастатическим ПКР имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) по ряду причин. Во-первых, после цНЭ количество функционирующих нефронов уменьшается вдвое. Во-вторых, режимы современной лекарственной терапии ПКР приводят к побочным явлениям. В-третьих, часть пациентов имеют недиагностированную ХБП еще до дебюта рака почки.

Хирургическое лечение почечно-клеточного рака и хроническая болезнь почек

В ряде исследований показано, что у 22–36 % пациентов с раком почки, которым планируется выполнение хирургического лечения, уже имеется ХБП IIIa стадии.

С учетом протеинурии число этих пациентов увеличивается до 45 %. Взаимозависимость ПКР и ХПН, возможно, ассоциирована с общими факторами риска, приводящими к двусторонней причинно-следственной связи. Снижение функции почки перед операцией обусловлено характеристиками опухоли, особенно ее размером и стадией. Диаметр опухоли независимо коррелировал со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) перед операцией и был связан со стратификацией риска при ХБП.

Стадия ПКР предсказывала степень протеинурии в небольшой группе пациентов после нефрэктомии и терапии интерлейкином 2. В исследовании, включившем 1569 пациентов с ПКР, такие параметры, как размер опухоли, стадия и гистологический вариант (особенно папиллярный ПКР), коррелировали с менее благоприятным прогнозом развития ХБП, вероятнее всего, из-за снижения функции нефронов на фоне роста опухоли [7].

В другом исследовании показано, что снижение функции почки на догоспитальном этапе ассоциировано с папиллярным вариантом ПКР. В дополнение к предоперационной функции почек больший размер опухоли связан с более выраженным снижением функции почек после резекции, но результаты после нефрэктомии были неоднозначными [8].

Результаты ряда исследований показали, что больший размер опухоли был связан с уменьшением СКФ перед операцией, но с меньшим снижением функции почек у пациентов после радикальной нефрэктомии.

Это частично может быть объяснено уменьшением пропорционального количества здоровых нефронов при большом размере опухоли. Однако другой ретроспективный анализ показал, что обратная взаимосвязь между большим размером опухоли и изменением СКФ на фоне лечения ассоциирована с возрастом [9].

Чаще пациенты с опухолями почек зрелого возраста, мужского пола, страдают ожирением, гипертонией или диабетом. На момент хирургического лечения многие пациенты имеют недиагностированную ХБП и протеинурию. Показано, что интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия >25 %, выраженный склероз артериол, женский пол и диагностированная ХБП на момент хирургического лечения являются независимыми факторами риска снижения СКФ и неблагоприятного прогноза [10].

В настоящее время функционально щадящий вариант хирургического лечения — резекция почки — более предпочтителен, чем нефрэктомия. В табл. 1 представлено сравнение функции почек на фоне хирургического лечения, по данным ряда исследований.

Лекарственная терапия метастатического почечно-клеточного рака и хроническая болезнь почек

Большинство пациентов с метастатическим ПКР получают лекарственную терапию после хирургического лечения. Эти пациенты уже имеют повышенный риск развития ХБП из-за отсутствия одной почки и меньшего количества нефронов. Кроме этого, в данной группе пациентов риск развития ХБП еще выше из-за возможной нефротоксичности получаемых препаратов [11].

До 2005 г. стандартным подходом к лечению метастатического ПКР было использование интерферона $\alpha 2$ или интерлейкина 2. Данное лечение было ассоциировано с низкими частотой объективных ответов и бес-

прогрессивной выживаемостью, по сравнению с современными подходами.

В настоящее время для системной терапии ПКР рекомендуют использовать ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [12], а также ингибиторы протеинкиназ и селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR (мишень рапамицина млекопитающих).

Наиболее часто (в 71 % случаев) ПКР метастазирует в легкие, в 49 % случаев — в лимфатические узлы, в 36 % — в кости, в 21 % — в печень, в 9 % — в надпочечники, в 9 % — в головной мозг, в 5 % — в поджелудочную железу, в 4 % — в плевру и в 0,6 % — в щитовидную железу [13]. Для профилактики костных осложнений используют золедроновую кислоту, что приводит у 15 % пациентов к развитию острого повреждения почки (ОПП). Необходимы тщательный контроль функции единственной почки и отмена препарата при ее ухудшении. Золедроновую кислоту не назначают при клиренсе креатинина <35 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина >400 мкмоль/л.

Иммунотерапия и хроническая болезнь почек

Группа ИКТ на данный момент включает ипилиумаб (ингибитор CTLA-4), ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1), авелумаб (ингибитор PD-L1). Данные препараты способны вызывать иммуноопосредованную нефротоксичность: ОПП, нарушение обмена электролитов и протеинурию. Развитие ХБП

Таблица 1. Снижение функции почек на фоне хирургического лечения

Table 1. Reduced kidney function after surgical treatment

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Функция почек Kidney function
B.R. Lane и соавт., 2008 [14] B.R. Lane et al., 2008 [14]	1169	Резекция Resection	Острое снижение почечной функции сопровождалось ее восстановлением. Увеличился риск острой дисфункции почки (34 %) и развития терминальной стадии ХБП (36 %) у пациентов с IV стадией ХБП Acute reduced kidney function was accompanied by stabilization. Increased risk of acute kidney dysfunction (34 %) and development of terminal stage CKD (36 %) in patients with stage IV CKD
M.A. Clark и соавт., 2011 [15] M.A. Clark et al., 2011 [15]	1228	Резекция Resection	У 29 % пациентов со СКФ 60 мл/мин/1,73 м ² отмечено прогрессирование ХБП до III стадии или выше In 29 % of patients with GFR 60 mL/min/1.73 m ² , CKD progression to stage III or higher was observed
A. Cho и соавт., 2011 [16] A. Cho et al., 2011 [16]	519	Нефрэктомия Nephrectomy	У 33,7 % пациентов развивалось острое повреждение почки In 33.7 % of patients, acute kidney injury developed
C.A. Bravi и соавт., 2019 [17] C.A. Bravi et al., 2019 [17]	1893	Резекция Resection	У 20 % пациентов развивалось острое повреждение почки In 20 % of patients, acute kidney injury developed

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. CKD — chronic kidney disease.

после ОПП может быть более вероятно в группе пациентов, перенесших нефрэктомия, за счет меньшего количества функционирующих нефронов. Метаанализ 48 исследований показал, что частота развития ОПП на фоне терапии ингибиторами PD-1 составляет около 2,2 % (ОР 4,19 %; 95 % ДИ 1,57–11,18) [18].

Комбинированная (двойная) иммунотерапия с применением ипилимумаба и ниволумаба может увеличивать риск развития ОПП [19].

A. Kitchlu и соавт. опубликовали обзор клинических случаев в литературе с включением в общей сложности 97 пациентов. Все пациенты имели терминальную стадию ХБП, находились на гемодиализе, получали иммунотерапию по поводу злокачественного новообразования. У 32 (32,6 %) пациентов был ПКР, у 23 (23,5 %) — уротелиальный рак и злокачественное новообразование репродуктивной системы, у 16 (17,3 %) — меланома, у 6 (6,1 %) — рак легкого, у 5 (5,1 %) — плоскоклеточный рак кожи, у 3 (3,1 %) — опухоли головы и шеи, у 3 (3,1 %) — карцинома Меркеля, у 9 (9,6 %) — остальные злокачественные новообразования (2 — ретроперитонеальная саркома, 1 — множественная миелома, 1 — холангиокарцинома, 1 — гепатоцеллюлярная карцинома, 1 — лимфома Ходжкина, 1 — нейроэндокринная опухоль, 1 — ангиосаркома, 1 — гастроинтестинальная опухоль). Распределение пациентов по получаемым препаратам было следующим: 8 (8,2 %) — атезолизумаб, 1 (1,0 %) — авелумаб, 1 (1,0 %) — цемиплимаб, 6 (6,1 %) — ипилимумаб, 45 (45,9 %) — ниволумаб, 31 (31,6 %) — пембролизумаб, 6 (6,1 %) — комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. По предварительным данным, пациенты не нуждались в коррекции дозы. Результаты продемонстрировали, что частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) в данной группе идентична таковой в общей популяции (49 %). Среди иНЯ наиболее частыми были гематологическая, кожная и гастроинтестинальная токсичность. Выраженные побочные явления III и IV степеней наблюдались у 15 (16 %) пациентов [20].

Необходимо внимательно оценивать состояние пациентов на предмет наличия иНЯ. При этом риск развития иНЯ у пациентов данной группы не должен влиять на использование иммунотерапии. Особое внимание следует уделять пациентам, находящимся на гемодиализе после неудачной пересадки почки, поскольку у них повышен риск отторжения и повторной пересадки.

В мультицентровом ретроспективном исследовании показано, что у 42 % пациентов после трансплантации почки на фоне иммунотерапии развивалось острое отторжение трансплантата и у 65,5 % из них поражение почек прогрессировало в терминальную стадию ХБП с последующей потребностью в гемодиализе. Ремиссия (частичная и полная) отмечена примерно у 30 % пациентов, стабилизация — у 26 %, про-

грессирование заболевания — у 36 %. Треть пациентов умерли. В данном исследовании уротелиальный рак и ПКР составляли примерно половину всех случаев и около половины всех случаев смерти [21].

На настоящий момент однозначно сложно делать выводы о прогнозе для пациентов с терминальной стадией ХБП на фоне иммунотерапии злокачественного новообразования. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данной группе для получения более репрезентативных выборок и оценки прогноза в зависимости от гистологического типа опухоли [20–37].

Механизмы развития нефротоксичности, связанные с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Осложнениями использования ИКТ являются повреждения почек, включая ОПП, которое может привести к ХБП, протеинурии и нарушениям электролитного баланса.

Во-первых, ингибирование препаратами CTLA-4 и PD-1 может привести к развитию аутоантител против собственных антигенов, присутствующих на эпителиальных клетках канальцев, менингеальных клетках или подоцитах [38]. Соответственно, лечение ипилимумабом ассоциируется с волчаночноподобной гломерулопатией, а также с уровнями циркулирующих в сыворотке антител к двухцепочечной ДНК и антител к ядерному антигену, близко напоминающих фенотип аутоиммунного волчаночного нефрита [39]. Что еще более важно, уровень циркулирующих аутоантител, по-видимому, может уменьшаться при прерывании лечения ИКТ и введении глюкокортикоидов [40].

Во-вторых, механизмом, приводящим к повреждению почек, может быть развитие пролиферации и aberrантной активации клона аутореактивных Т-клеток. Эта гипотеза подтверждена наличием мощной инфильтрации эффекторными Т-клетками органов, не связанных с опухолью. Можно предположить, что за острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) также может быть ответственен внутренний почечный антиген, изначально переносимый, но распознаваемый как чужеродный из-за торможения передачи сигналов CTLA-4/PD-1 в аутореактивных Т-клетках [41]. Альтернативная гипотеза состоит в том, что клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от аутоиммунитета, опосредованного Т-клетками.

В-третьих, объяснением ОПП, вызванного применением ИКТ, является реактивация специфических к лекарственному средству Т-клеток из-за потери толерантности к ИКТ. В большинстве сообщений пациенты получали сопутствующие препараты, такие как ингибиторы протонной помпы (ИПП) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для лечения ОТИН. Ятрогенные и ксенобиотические молекулы могут вызывать иммунный ответ либо сами по себе, либо после связывания с канальцевыми антигенами,

действуя, таким образом, как гаптены. Эти Т-клетки, активированные введением лекарств, со временем стали латентными, однако с помощью ИКТ они могут быть повторно активированы, что приведет к потере толерантности. Следовательно, у пациентов с ОПП, индуцированным применением ИКТ, получавших сопутствующее лекарственное средство (например, НПВС), наблюдается большая вероятность полного восстановления функции почек после прекращения приема НПВС [42]. Этот эффект можно объяснить реакцией Т-клеток на препарат, а не на эндогенные аутоантигены. Следовательно, прекращение приема НПВС, антибиотиков или ИПП приведет к более быстрому ослаблению иммунологической активности Т-клеток [43].

В многоцентровом исследовании с участием 138 пациентов оценивались клинические особенности ОПП, связанного с ИКТ. Почти 70 % пациентов с ОПП получали препараты для предотвращения ОТИН, в частности 9 % — антибиотики, 22 % — НПВС и 54 % — ИПП. Последние стали наиболее распространенной причиной лекарственно-индуцированного ОТИН [44]. Таким образом, ИПП следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих лечение ИКТ, и прекратить у тех, у кого развилось ОПП.

Лечение ИКТ может нарушить периферическую иммунную толерантность между клетками почечных канальцев, спящими аутореактивными Т-клетками и толерогенными дендритными клетками [45]. Преобладание незрелых и функционально дефектных плазматических дендритных клеток также может объяснить развитие ОТИН, независимо от того, распознают ли реактивированные Т-клетки внутренние антигены почек или специфические лекарства. Лечение ИКТ способст-

вует миграции и активации эффекторных Т-клеток в почечной ткани и инфильтрации других иммунных клеток вместе с высвобождением провоспалительных цитокинов. Соответственно, у пациентов, получавших ИКТ, наблюдается повышенный уровень в сыворотке хемокина CXCL10, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, что способствует возникновению воспалительной среды и повреждению почек.

Имеются ограниченные данные об эффективности лечения ОПП, вызванного применением ИКТ. Результаты многоцентрового исследования, проведенного F.V. Cortazar и соавт., продемонстрировали, что лечение глюкокортикоидами в когорте пациентов с ОПП, ассоциированным с ИКТ, независимо связано с полным восстановлением функции почек [44]. Тем не менее мы все еще далеки от определения режима использования глюкокортикоидов для предотвращения прогрессирования ОПП.

Гломерулярные поражения менее распространены по сравнению с ОТИН, однако имеются сообщения о случаях выявления гломерулонефрита, IgA-нефропатии, малоиммунного гломерулонефрита, нефротического синдрома при болезни минимальных изменений и тромботической микроангиопатии после применения ИКТ [46, 47].

Таргетная терапия мультикиназными ингибиторами и хроническая болезнь почек

Группа таргетных препаратов — ингибиторов протеинкиназ — включает пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, сорафениб. Ингибиторы тирозинкиназы могут применяться для лечения ПКР в монорежиме или в комбинации с иммунотера-

Таблица 2. Частота побочных явлений со стороны почек на фоне терапии почечно-клеточного рака мультикиназными ингибиторами
Table 2. Frequency of kidney-related adverse events during renal cell carcinoma therapy with multikinase inhibitors

Исследование Trial	Препараты Drugs	Частота нежелательных явлений, % Frequency of adverse events, %		
		I–II степеней grade I–II	III–IV степеней grade III–IV	любой степени any grade
AXIS [48]	Акситиниб Axitinib	—	0	55
	Сорафениб Sorafenib	—	<1	41
COMPARZ [49]	Пазопаниб Pazopanib	—	1	32
	Сунитиниб Sunitinib	—	1 (III степень), 1 (IV степень) 1 (grade III), 1 (grade IV)	46
CABO-SUN [50]	Кабозантиниб Cabozantinib	22	3	—
	Сунитиниб Sunitinib	18	3	—

пией. В ряде исследований оценивался риск развития побочных явлений со стороны почек на фоне лекарственной терапии данной группой (табл. 2).

В исследовании AXIS сравнивалась эффективность лечения акситинибом и сорафенибом у пациентов с метастатическим ПКР. В группе акситиниба увеличение концентрации креатинина отмечено в 55 % случаев, но не выше 360 мкмоль/л, в группе сорафениба — в 41 %, и у <1 % пациентов данной группы концентрация креатинина превышала 360 мкмоль/л [48].

В исследовании COMPARZ сравнивали пазопаниб и сунитиниб. У 32 % пациентов, получавших пазопаниб, было выявлено повышение концентрации креатинина (у 1 % — до 360 мкмоль/л), ни у одного пациента не развилось ОПП. В группе сунитиниба в 46 % случаев было отмечено повышение концентрации креатинина (у 1 % — до 360 мкмоль/л), у 1 % пациентов развилось ОПП [49].

В исследовании CABO-SUN сравнивали кабозантиниб и сунитиниб. В группе кабозантиниба у 25 % пациентов выявлено повышение концентрации креатинина (у 3 % — до 360 мкмоль/л), в группе сунитиниба — у 21 % (у 3 % — до 360 мкмоль/л) [50].

Помимо повышения концентрации креатинина, протеинурия — типичное осложнение терапии ингибиторами тирозинкиназы, особенно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Среди всех пациентов, получающих бевацизумаб по поводу рака почки, у 64 % развивается протеинурия и у 6,5 % повышается уровень белка до 3,5 г/сут.

Акситиниб вызывал развитие протеинурии у 36,7 % пациентов, однако не выше 3,5 г/сут [51].

Недавно в США была одобрена комбинация ИКТ (пембролизумаб или авелумаб) и ингибитора тирозинкиназы (акситиниб). В исследовании III фазы JAVELIN Renal 101 изучалось применение авелумаба в комбинации с акситинибом для лечения распространенного ПКР и не зафиксировано никаких выраженных побочных явлений со стороны почек [52].

Результаты исследования III фазы KEYNOTE-426 показали, что вероятность развития ОПП на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумабом и акситинибом составляет 1,2 % [53].

Стоит обратить внимание, что в обоих этих клинических исследованиях (JAVELIN Renal 101 и KEYNOTE-426) не отмечена большая частота побочных явлений со стороны почек на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназы [54].

В исследовании I фазы CheckMate 016 сравнивались 2 варианта комбинированной иммунотаргетной терапии метастатического ПКР: ниволумаб + пазопаниб и ниволумаб + сунитиниб. Результаты показали, что у 33,3 % пациентов на фоне терапии ниволумабом и сунитинибом отмечалось повышение концентрации

креатинина разной степени, в то время как в группе ниволумаб + пазопаниб аналогичное явление развилось в 5 % случаев. В группе ниволумаб + сунитиниб у 9,1 % пациентов имело место ОПП, что привело к прекращению терапии [55].

В исследовании III фазы CLEAR сравнивались комбинации ленватиниба с пембролизумабом, ленватиниба с эверолимусом и сунитиниба в качестве 1-й линии терапии метастатического ПКР. Выживаемость без прогрессирования была выше в группе ленватиниб + пембролизумаб, медиана составила 23,9 мес против 9,2 мес в группе сунитиниба. ОВ также была выше в группе ленватиниба в комбинации с пембролизумабом. В данной группе нежелательные явления, приводящие к отмене обоих препаратов, зафиксированы в 13,4 % случаев, протеинурия 3,5 г/сут и более — в 7,7 % [56].

Механизмы развития нефротоксичности, связанные с таргетной терапией ингибиторами тирозинкиназы

Ингибирование VEGF — одно из наиболее успешных направлений лечения злокачественных новообразований. Ингибиторы тирозинкиназы, такие как пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, сорафениб, нацелены на ряд киназ и не являются селективными.

Например, сунитиниб ингибирует рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2, фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактора стволовых клеток (c-KIT), fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3), рецептор колоние-стимулирующего фактора 1-го типа и рецептор, кодируемый протоонкогеном *ret* (RET). Акситиниб, являющийся наиболее селективным препаратом, взаимодействует с VEGFR-1, -2 и -3. Все эти анти-VEGF-препараты имеют сходные побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются желудочно-кишечные расстройства, кожная токсичность, усталость, гипертензия и почечные повреждения.

Патогенез артериальной гипертензии у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, вероятно, связан с несколькими путями. В частности, с повышением периферического сосудистого сопротивления, вызванного антиангиогенной терапией, предполагаемые механизмы включают снижение образования оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, повышенную выработку сосудосуживающих факторов. VEGF способствует транскрипции эндотелиальной синтазы NO (eNOS), тем самым увеличивая выработку NO, а также индуцирует выработку простаглицлина (PGI₂) посредством активации фосфолипазы A₂, что приводит к вазодилатации. Следовательно, снижение продукции NO и PGI₂ в результате ингибирования VEGF может привести к вазоконстрикции и повышению артериального давления. Другой предполагаемый механизм увеличения периферического сопротивления включает повышенную активацию эндотелина 1, мощного вазо-

констриктора, который был обнаружен в плазме в более высоких концентрациях [57]. Лечение анти-VEGF также приводит к задержке натрия за счет снижения продукции NO [58]. Гипертензия и задержка натрия вызывают нарушение функционирования почек.

Патогенез протеинурии у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, вероятно, связан с несколькими путями. VEGF необходим для поддержания почечной функции, и прерывание экспрессии VEGF может дезорганизовать нормальную функцию клубочков. Многим пациентам, у которых во время терапии развилась протеинурия, была выполнена биопсия почки. Наиболее частыми патологическими находками были тромботическая микроангиопатия, свидетельствующая о повреждении сосудов [59]. Другие наблюдаемые эффекты включали полулунный гломерулонефрит, фокальные сегментарные поражения гломерулосклероза, гломерулонефрит, опосредованный иммунными комплексами, нефропатию с минимальными изменениями и острый интерстициальный нефрит [60–62]. Взаимодействие между VEGF, генерируемым подоцитами, и VEGFR-2 на гломерулярных эндотелиальных клетках помогает поддерживать проницаемость гломерулярных сосудов [63]. Потеря эндотелиальных фенестраций в капиллярах, пролиферация гломерулярных эндотелиальных клеток (эндотелиоз) и потеря подоцитов вызваны ингибированием VEGF [63]. Лечение анти-VEGF также приводит к снижению экспрессии нефрина, что впоследствии приводит к повреждению подоцитов и протеинурии. Другой предполагаемый механизм протеинурии может включать паранеопластические нефропатии. Механизм развития почечной недостаточности во время лечения ингибиторами тирозинкиназы связан с потерей функции VEGF, что приводит к повреждению гломерулярных эндотелиальных клеток и подоцитов, сужению сосудов (за счет снижения продукции NO и PGI₂) и снижению кровотока в клубочках.

Учитывая риск повышения концентрации креатинина в крови и протеинурии, клиницисты должны оценивать почечную функцию и протеинурию перед каждым курсом лечения. В ряде исследований развитие протеинурии и повышение концентрации креатинина связывают с лучшим онкологическим прогнозом для пациентов [64, 65].

Ингибиторы mTOR и хроническая болезнь почек

Ингибиторы mTOR, включая темсиrolimus и эверолимус, являются другим классом препаратов для лечения ПКР. Наиболее частым побочным действием на почки при терапии данными препаратами является ОПП. Метаанализ 9 клинических исследований показал, что нефротоксичность на фоне действия ингиби-

торов mTOR развивается в 15,7 % случаев, грубое нарушение почечной функции – в 4,2 % [66].

Развитие протеинурии на фоне терапии ингибиторами mTOR ПКР не было описано.

Эверолимус может вызывать протеинурию у пациентов с донорской почкой [67]. Механизм повреждения почки ингибиторами mTOR неясен. Однако потенциально механизм может быть связан с повреждением трубочек. Эверолимус оказывал антипролиферативный эффект и усугублял повреждение почечных канальцев посредством аутофагии на моделях с мышами [68]. Это было подтверждено в ряде случаев у пациентов, принимавших ингибиторы mTOR, у которых обнаружено острое повреждение почечных канальцев [69].

Заключение

Таким образом, около трети пациентов с ПКР имеют недиагностированную ХБП на момент дебюта заболевания. Нефрэктомия ведет к прогрессированию ХБП. ХБП не является противопоказанием к проведению иммунотерапии, поскольку частота развития иНЯ идентична таковой в общей популяции. У пациентов с трансплантацией почки в анамнезе отмечается высокий риск развития отторжения и прогрессирования ХБП в терминальную стадию на фоне терапии ИКТ.

Ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы mTOR, а также рекомендованные на данный момент режимы комбинированного лекарственного лечения ПКР по результатам ретроспективных исследований не обладают высокой нефротоксичностью. Однако существует повышенный риск развития ХБП при лечении метастатического ПКР.

Наибольший интерес представляют режимы двойной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) и комбинированной иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + ленватиниб, пембролизумаб + акситиниб), рекомендованные в качестве 1-й линии для метастатического ПКР.

Необходимо проводить дополнительные исследования на большей выборке пациентов начиная с дебюта заболевания на предмет развития и прогрессирования ХБП на каждом этапе лечения. Пациенты с ХБП до начала лекарственной терапии должны наблюдаться у нефролога. Возможной тактикой при прогрессировании ХБП на фоне лекарственной терапии может являться редукция дозы в зависимости от СКФ, вплоть до полной отмены. Традиционным методом коррекции иНЯ служит назначение глюкокортикоидов. Проведение системной терапии при гемодиализе значительно усложняет процесс, поскольку необходимо учитывать фармакокинетику лекарственных средств, размер пор диализатора, скорости потоков крови и диализата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. SEER Explorer. Available at: <https://seer.cancer.gov/explorer/index.html> (accessed March 2, 2020).
4. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
5. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
6. Bex A., Mulders P., Jewett M. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164–70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543
7. Dey S., Hamilton Z., Noyes S.L. et al. Chronic kidney disease is more common in locally advanced renal cell carcinoma. *Urology* 2017;105:101–7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.033
8. Woldu S.L., Weinberg A.C., Roy Choudhury A. et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol* 2014;46(11):2127–32. DOI: 10.1007/s11255-014-0780-4
9. Ellis R.J., White V.M., Bolton D.M. et al. Tumor size and postoperative kidney function following radical nephrectomy. *Clin Epidemiol* 2019;11:333–48. DOI: 10.2147/CLEPS197968
10. Yang Y., Kozel Z., Sharma P. et al. Identifying patients with CKD risk at the time of nephrectomy: when to initiate nephrology consult. *J Onco-Nephrol* 2021;5(2):105–13.
11. Saly D.L., Eswarappa M.S., Street S.E., Deshpande P. Renal cell cancer and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28(5):460–8. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.10.008
12. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20.
13. Sites of metastasis and survival in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):642–2. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.642
14. Lane B.R., Babineau D.C., Poggio E.D. et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180(6):2363–8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.036
15. Clark M.A., Shikanov S., Raman J.D. et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011;185(1):43–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.019
16. Cho A., Lee J.E., Kwon G.Y. et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26(11):3496–501. DOI: 10.1093/ndt/gfr094
17. Bravi C.A., Vertosick E., Benfante N. et al. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy. *Eur Urol* 2019;76(3):398–403. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.040
18. Manohar S., Kompotiatis P., Thongprayoon C. et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor therapy is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl* 2019;34(1):108–17. DOI: 10.1093/ndt/gfy105
19. Cortazar F.B., Marrone K.A., Troxell M.L. et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90(3):638–47. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008
20. Kitchlu A., Jhaveri K.D., Sprangers B. et al. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2012–22. DOI: 10.1093/ckj/sfab090
21. Murakami N., Mulvaney P., Danesh M. et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* 2021;100(1):196–205. DOI: 10.1016/j.kint.2020.12.015
22. Akturk H.K., Alkanani A., Zhao Z. et al. PD-1 inhibitor immune-related adverse events in patients with pre-existing endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(10):3589–92. DOI: 10.1210/je.2018-01430
23. Ansari J., Ali M., Farrag A. et al. Efficacy of nivolumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis: case report and literature review. *Case Reports Immunol* 2018;2018:1623957. DOI: 10.1155/2018/1623957
24. Cheun H., Kim M., Lee H. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors for end-stage renal disease patients undergoing dialysis: a retrospective case series and literature review. *Invest New Drugs* 2019;37(3):579–83. DOI: 10.1007/s10637-018-0673-y
25. Fernandez-Diaz A.B., Cunqueiro-Tomas A.J., Garcia-Medina A. et al. Are patients in haemodialysis good candidates for immunotherapy treatment? *Melanoma Res* 2019;29(5):553–5. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000616
26. Ito A., Hisano M., Takahashi M. et al. Complete response to nivolumab for metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis patients; a case report. *Urol Case Rep* 2019;28:101048. DOI: 10.1016/j.eucr.2019.101048
27. Morinaga R., Kawahara T., Miyoshi Y. et al. Longer control of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma patients with end-stage kidney disease on dialysis. *Case Rep Oncol* 2019;12(2):608–12. DOI: 10.1159/000501768
28. Parisi A., Cortellini A., Cannita K. et al. Safe administration of anti-PD-L1 atezolizumab in a patient with metastatic urothelial cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis. *Case Rep Oncol Med* 2019;2019:3452762. DOI: 10.1155/2019/3452762
29. Tachibana H., Kondo T., Ishihara H. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease at 2 centers. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):e772–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.04.004
30. Vitale M.G., Baldessari C., Milella M. et al. Immunotherapy in dialysis-dependent cancer patients: our experience in patients with metastatic renal cell carcinoma and a review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):e903–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.06.009
31. Hirsch J.S., Wanchoo R., Ng J.H. et al. Use of immune checkpoint inhibitors in end stage kidney disease patients, single center experience and review of the literature. *Kidney360* 2020;1(5):399–402. DOI: 10.34067/KID.0000422020
32. Jain J., Stein J., Garje R. Evaluation of checkpoint inhibitors in cancer patients with end-stage renal disease on hemodialysis: case series and review of the literature. *J Immunother* 2020;43(8):244–9. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000327
33. Osmán-García I., Congregado-Ruiz C.B., Lendinez-Cano G. et al. Outcomes and safety of biweekly and monthly nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and dialysis: three case reports and literature review. *Urol Int* 2020;104(3–4):323–6. DOI: 10.1159/000504515
34. Mejia C.D., Frank A.M., Singh P., Yadav A. Immune check point inhibitor therapy-associated graft intolerance syndrome in a failed kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2021;21(3):1322–5. DOI: 10.1111/ajt.16326

35. Strohbehn I.A., Lee M., Seethapathy H. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients on dialysis: a retrospective case series. *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):299–302. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.451
36. Duni A., Kitsos A., Liapis G. et al. Acute kidney transplant rejection after administration of nivolumab in a dialysis patient with a failed graft. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1459–63. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.02.039
37. Tan B., Baxter M., Casasola R. Acute renal transplant rejection following nivolumab therapy for metastatic melanoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(2):e238037. DOI: 10.1136/bcr-2020-238037
38. Izzedine H., Gueutin V., Gharbi C. et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs* 2014;32(4):769–73. DOI: 10.1007/s10637-014-0092-7
39. Abdel-Wahab N., Shah M., Suarez-Almazor M.E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS One* 2016;11(7):e0160221. DOI: 10.1371/journal.pone.0160221
40. Fadel F., El Karoui K., Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 2009;361(2):211–2. DOI: 10.1056/NEJMc0904283
41. Richards D.M., Kyewski B., Feuerer M. Re-examining the nature and function of self-reactive T cells. *Trends Immunol* 2016;37(2):114–25. DOI: 10.1016/j.it.2015.12.005
42. Koda R., Watanabe H., Tsuchida M. et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol* 2018;19(1):48. DOI: 10.1186/s12882-018-0848-y
43. Perazella M.A., Shirali A.C. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020;97(1):62–74. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.022
44. Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G. et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):435–46. DOI: 10.1681/ASN.2019070676
45. Gigante M., Blasi A., Loverre A. et al. Dysfunctional DC subsets in RCC patients: *ex vivo* correction to yield an effective anti-cancer vaccine. *Mol Immunol* 2009;46(5):893–901. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.09.015
46. Kitchlu A., Jhaveri K.D., Wadhvani S. et al. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease. *Kidney Int Rep* 2021;6(1):66–77. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.002
47. Mamlouk O., Selamet U., Machado S. et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):2. DOI: 10.1186/s40425-018-0478-8
48. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
49. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib *versus* sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989
50. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012
51. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70285-1
52. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
53. Powles T., Plimack E.R., Soulieres D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
54. Mielczarek L., Brodziak A., Sobczuk P. et al. Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87(6):723–42. DOI: 10.1007/s00280-021-04260-y
55. Amin A., Plimack E.R., Ernstoff M.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):109.
56. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
57. Kappers M.H.W., van Esch J.H.M., Sluiter W. et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56(4):675–81. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690
58. Hayman S.R., Leung N., Grande J.P., Garovic V.D. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012;14(4):285–94. DOI: 10.1007/s11912-012-0242-z
59. Usui J., Glezerman I.G., Salvatore S.P. et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum. Pathol.* 2014;45(9):1918–27. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.05.015
60. Stylianou K., Lioudaki E., Papadimitrakaki E. et al. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1742–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr093
61. Rolleman E.J., Weening J., Betjes M.G. Acute nephritic syndrome after anti-VEGF therapy for renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):2002–3. DOI: 10.1093/ndt/gfp140
62. Winn S.K., Ellis S., Savage P. et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):673–5. DOI: 10.1093/ndt/gfn625
63. Eremina V., Sood M., Haigh J. et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 2003;111(5):707–16. DOI: 10.1172/JCI17423
64. Soric M.J., Rowland A., Kichenadasse G. et al. Risk factors of proteinuria in renal cell carcinoma patients treated with VEGF inhibitors: a secondary analysis of pooled clinical trial data. *Br J Cancer* 2016;114(12):1313–7. DOI: 10.1038/bjc.2016.147
65. Czarnecka A.M., Sobczuk P., Korniluk J. et al. Long-term response to sunitinib: everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13(1):31–49. DOI: 10.2217/fon-2016-0355
66. Paluri R.K., Sonpavde G., Morgan C. et al. Renal toxicity with mammalian target of rapamycin inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Rev* 2019;13(2):455. DOI: 10.4081/oncol.2019.455
67. Bertoni E., Bruschi M., Candiano G. et al. Posttransplant proteinuria associated with everolimus. *Transplant Proc* 2009;41(4):1216–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.093
68. Nakagawa S., Nishihara K., Inui K., Masuda S. Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2012;696(1–3):143–54. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.09.010
69. Izzedine H., Escudier B., Rouvier P. et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy: a real entity biopsy-proven. *Ann Oncol* 2013;24(9):2421–5. DOI: 10.1093/annonc/mdt233

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н. Е.В. Шутову за помощь в подготовке статьи, научную консультацию и написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии.

Acknowledgement. The authors thank Dr. E.V. Shutov for his help in article writing, scientific consultation and writing of the sections on chronic kidney pathogenesis during drug therapy.

Вклад авторов

К.С. Титов: разработка дизайна статьи;

Е.В. Шутов: научная консультация, написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии;

А.А. Алимов: анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.С. Лебедев: редактирование раздела, посвященного хирургическому лечению;

А.А. Киричек, Г.М. Запиров: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.S. Titov: developing the article design;

E.V. Shutov: scientific consultation, writing of the sections on chronic kidney pathogenesis during drug therapy;

A.A. Alimov: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.S. Lebedev: editing of the section on surgical treatment;

A.A. Kirichek, G.M. Zapirov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

Е.В. Шутов / E.V. Shutov: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

А.А. Алимов / A.A. Alimov: <https://orcid.org/0009-0003-4479-683X>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Г.М. Запиров / G.M. Zapirov: <https://orcid.org/0000-0003-2347-4615>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.04.2023. Принята к публикации: 12.09.2023.

Article submitted: 26.04.2023. Accepted for publication: 12.09.2023.

Распространенность злокачественных новообразований почки в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России в 2016–2021 г.

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1, 2}, И.Н. Орлов¹, В.В. Хижа^{1, 3}, А.В. Язенок^{1, 3}, К.В. Сивак¹, В.В. Перепелица¹, Н.С. Буненков^{1, 4, 5}, А.С. Улитина¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Минздрава России; Россия, 198095 Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Николай Сергеевич Буненков bunenkov2006@gmail.com

Введение. В настоящее время рак почки остается одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний с достаточно высоким уровнем летальности.

Цель исследования – изучить основные эпидемиологические показатели злокачественных новообразований почки в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России.

Материалы и методы. Проанализированы эпидемиологические показатели злокачественных новообразований почки за период 2016–2021 гг. в России, отдельных федеральных округах страны и Санкт-Петербурге.

Результаты. Несмотря на увеличение распространенности злокачественных новообразований почки, медицинская онкологическая помощь населению оказывается на надлежащем уровне. Большинство случаев заболевания диагностируется на ранних стадиях, отмечаются уменьшение показателей смертности больных и увеличение 5-летней выживаемости, что свидетельствует об эффективности проводимых противораковых мероприятий. В ряде федеральных округов по некоторым показателям отмечена отрицательная динамика по сравнению со среднероссийскими данными, что требует пристального внимания.

Заключение. Анализ статистических данных больных со злокачественными новообразованиями почки может использоваться для оптимизации алгоритмов диагностики и лечения больных этой категории, а также для совершенствования онкологической помощи населению.

Ключевые слова: злокачественное новообразование почки, заболеваемость, смертность, лечение, статистика здравоохранения

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Распространенность злокачественных новообразований почки в г. Санкт-Петербурге и различных регионах России в 2016–2021 г. Онкоурология 2023;19(3):163–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-163-174>

The prevalence of malignant neoplasms of the kidney in Saint Petersburg and various regions of Russia in 2016–2021

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1, 2}, I.N. Orlov¹, V.V. Khizha^{1, 3}, A.V. Yazenok^{1, 3}, K.V. Sivak¹, V.V. Perepelitsa¹, N.S. Bunenkov^{1, 4, 5}, A.S. Ulitina¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

³Medical Information and Analytical Center, Ministry of Health of Russia; 30 Shkapina St., Saint Petersburg 198095, Russia;

⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Nikolay Sergeevich Bunenkov bunenkov2006@gmail.com

Background. Currently, kidney cancer remains one of the most common oncurological diseases with relatively high mortality rate.

Aim. To study the main epidemiological indicators of malignant neoplasms of the kidney in various regions of Russia and Saint Petersburg.

Materials and methods. Based on the data from the Department of Medical Statistics of Tumor Diseases of the Medical Information and Analytical Center, the epidemiological indicators of malignant neoplasms of the kidney for the period between 2016 and 2021 in Russia, individual Federal Districts of the country and Saint Petersburg were analyzed.

Results. Despite the increase in the prevalence of malignant neoplasms of the kidney, medical oncological care for the population is at an appropriate level. Most cases of the disease are diagnosed at early stages, there is a decrease in patient mortality rates and an increase in 5-year survival, which indicates the effectiveness of ongoing anticancer measures. In a number of Federal Districts, a number of indicators showed a negative trend compared to the all-Russia data, which requires close attention.

Conclusion. The analysis of statistical data of patients with malignant neoplasms of the kidney can be used to optimize the algorithms for diagnosing and treating this category of patients, as well as to improve oncological care for the population.

Keywords: malignant neoplasm of the kidneys, morbidity, mortality, treatment, health statistics

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. The prevalence of malignant neoplasms of the kidney in Saint Petersburg and various regions of Russia in 2016–2021. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):163–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-163-174>

Введение

В настоящее время заболеваемость раком почки увеличивается во всем мире, причем самые высокие показатели наблюдаются в развитых странах. Данное обстоятельство во многом обусловлено совершенствованием методов диагностики этого заболевания, которые позволяют верифицировать новообразование на ранней стадии еще до развития клинических проявлений [1]. В России за последние 10 лет удельный вес морфологически верифицированного рака почки от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (ЗНО) почки увеличился с 75,5 % в 2011 г. до 90,2 % в 2021 г. [2]. В то же время рост распространенности ЗНО почки связан не только с улучшением диагностических возможностей, но и с повсеместным увеличением частоты таких факторов риска канцерогенеза, как курение, ожирение и артериальная гипертензия, а также с увеличением продолжительности жизни населения [3].

Устойчивое повышение заболеваемости раком почки в последние годы констатируется и в г. Санкт-Петербурге, что связано с широким применением в рутинной клинической практике методов лучевой диагностики, онконастороженностью врачей и увеличением продолжительности жизни населения. Наиболее интенсивный прирост заболеваемости отмечался в 1990–2000 гг. — на 36,2 % [4, 5].

Таким образом, несмотря на успехи в диагностике и лечении ЗНО почки, наблюдаемые в течение последних 2 десятилетий, рак почки остается одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний с достаточно высоким уровнем летальности [6].

Цель исследования — изучить основные эпидемиологические показатели ЗНО почки в Санкт-Петербурге и различных регионах России.

Материалы и методы

Проанализированы основные эпидемиологические показатели ЗНО почки за период 2016–2020 гг. в Санкт-Петербурге, России и отдельных федеральных округах (ФО) [2, 7–11]. База Медицинского информационно-аналитического центра (Санкт-Петербург) содержит данные первичной медицинской документации — регистрационных карт больных со ЗНО (формы № 030-6/ГРР), выписок из медицинских карт стационарных больных со ЗНО (формы №027-1/У) и др. В работе были изучены данные форм ежегодной государственной отчетности № 35 «Сведения о больных злокачественным новообразованием» и № 7 «Сведения о случаях злокачественных заболеваний» за 2016–2020 гг. Проанализированы следующие статистические параметры: грубые и стандартизованные показатели заболеваемости и смертности населения вследствие ЗНО почки, распространенность ЗНО почки, возрастная структура пациентов, число случаев верификации заболевания по стадиям онкологического процесса, показатели одногодичной летальности и 5-летней выживаемости, сведения о законченных случаях лечения. Статистические показатели рассчитывали с помощью программного обеспечения «МедИнфо-4».

Результаты

В 2016–2019 гг. в России отмечалось увеличение грубого показателя заболеваемости ЗНО почки с 16,30

Таблица 1. Грубые показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями почки (на 100 тыс. населения) в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России (оба пола)

Table 1. Rough indicators of the incidence of kidney cancer (per 100,000 population) in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia (both sexes)

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	16,30	16,87	16,54	16,95	14,59
Москва Moscow	11,99	13,16	13,65	14,76	9,69
Санкт-Петербург Saint Petersburg	18,44	18,26	18,33	18,07	15,99
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	8,14	7,41	8,11	8,93	7,46
Центральный федеральный округ Central Federal District	15,12	15,80	15,47	16,39	13,19
Южный федеральный округ Southern Federal District	14,54	14,69	15,83	15,33	13,80
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	17,63	18,13	17,59	17,55	15,45
Уральский федеральный округ Ural Federal District	17,83	19,27	18,02	19,04	16,39
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	18,16	18,25	17,93	18,56	16,24
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	18,00	18,68	17,84	17,61	15,44
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	19,39	20,69	19,92	20,17	18,03

до 16,95 случая на 100 тыс. населения обоего пола (табл. 1).

Однако в 2020 г. данный показатель существенно снизился и составил 14,59 случая на 100 тыс. населения, что связано в том числе со сложной эпидемиологической обстановкой, обусловленной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В Санкт-Петербурге за весь анализируемый период грубые показатели заболеваемости превышали среднероссийские данные.

В 2016–2020 гг. отмечалось снижение стандартизованного показателя заболеваемости ЗНО почки в целом по стране (табл. 2).

Так, если в 2016 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 10,09 случая на 100 тыс. населения, то в 2020 г. — 8,73 случая на 100 тыс. населения (оба пола). Среди ФО в 2016 г. наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости отмечены в Сибирском, Дальневосточном и Уральском ФО — 12,66; 12,06 и 11,49 случая на 100 тыс. жителей обоего пола соответственно. Подобная тенденция сохранялась в последующие годы, и в 2020 г. показатель заболеваемости ЗНО почки на фоне их снижения в Сибирском ФО составил 11,10; в Уральском ФО — 10,30; в Дальневосточном ФО — 10,07 случая на 100 тыс. населения (оба пола). Самые низкие стандартизованные показате-

тели заболеваемости ЗНО почки зафиксированы в Северо-Кавказском ФО (в 2016 г. — 6,74; в 2017 г. — 6,05; в 2018 г. — 6,38; в 2019 г. — 7,06; в 2020 г. — 5,87 случая на 100 тыс. жителей). В Санкт-Петербурге аналогичный показатель в целом соответствовал общероссийским данным и в 2020 г. составил 8,62 случая на 100 тыс. населения, что на 15,7 % ниже, чем в 2016 г. (10,23 случая на 100 тыс. населения обоего пола).

На фоне снижения стандартизованных показателей заболеваемости за исследуемый период обращает на себя внимание рост распространенности ЗНО почки (табл. 3).

В целом распространенность ЗНО по стране возросла на 21,4 % (в 2016 г. — 108,1; в 2020 г. — 131,2 случая на 100 тыс. населения обоего пола). По ФО распределение было следующим: в 2016 и 2017 гг. лидировал Приволжский ФО (119,9 и 126,5 случая на 100 тыс. жителей обоего пола соответственно), в 2018 г. на 1-е место с показателем распространенности ЗНО почки 138,5 случая на 100 тыс. населения вышел Сибирский ФО, который в 2019 и 2020 гг. сохранял доминирующую позицию (145,5 и 148,6 случая на 100 тыс. населения соответственно). Общероссийская тенденция к росту данного показателя за период 2016–2020 гг. прослеживается и в Санкт-Петербурге. Рост этого показателя также

Таблица 2. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями почки (на 100 тыс. населения) в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России (оба пола)

Table 2. Standardized incidence rates of kidney cancer (per 100,000 population) in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia (both sexes)

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	10,09	10,35	10,01	10,14	8,73
Москва Moscow	6,90	7,62	7,77	8,20	5,57
Санкт-Петербург Saint Petersburg	10,23	10,24	9,97	9,76	8,62
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	6,74	6,05	6,38	7,06	5,87
Центральный федеральный округ Central Federal District	8,79	9,13	8,84	9,25	7,56
Южный федеральный округ Southern Federal District	8,81	8,87	9,38	8,92	8,10
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	10,77	10,91	10,45	10,32	9,01
Уральский федеральный округ Ural Federal District	11,49	12,30	11,47	11,86	10,30
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	10,46	10,54	10,19	10,63	9,15
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	12,08	12,57	11,92	11,70	10,07
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	12,66	13,32	12,49	12,45	11,10

Таблица 3. Распространенность злокачественных новообразований почки (на 100 тыс. населения) в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России (оба пола)

Table 3. Prevalence of kidney cancer (per 100,000 population) in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia (both sexes)

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	108,1	114,7	121,1	128,2	131,2
Москва Moscow	103,8	104,5	108,9	116,9	114,5
Санкт-Петербург Saint Petersburg	110,1	115,6	120,9	128,1	132,8
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	49,0	50,8	53,8	57,9	59,1
Центральный федеральный округ Central Federal District	114,9	116,4	122,1	128,9	130,4
Южный федеральный округ Southern Federal District	96,3	105,5	112,0	120,3	125,5
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	119,9	126,5	129,9	137,4	140,3
Уральский федеральный округ Ural Federal District	113,5	122,5	132,9	139,8	145,5
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	112,9	120,9	126,6	134,4	137,2
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	105,9	114,9	118,6	126,4	130,9
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	115,5	123,5	138,5	145,5	148,6

Таблица 4. Число случаев злокачественных новообразований почки в Санкт-Петербурге в 2016–2020 гг. с учетом возраста пациентов, n (%)
Table 4. Number of cases of kidney cancer in Saint Petersburg in 2016–2020 taking into account the age of patients, n (%)

Год наблюдения Year of observation	0–39 лет 0–39 years	40–59 лет 40–59 years	≥60 лет ≥60 years
2016	34 (3,5)	267 (27,6)	668 (68,9)
2017	39 (4,0)	268 (27,6)	664 (68,4)
2018	37 (3,8)	253 (25,7)	694 (70,5)
2019	38 (3,9)	251 (25,8)	685 (70,3)
2020	32 (3,7)	230 (26,7)	600 (69,6)

обусловлен увеличением продолжительности жизни больных раком почки за счет улучшения качества диагностики и лечения.

Анализ возрастной структуры заболевших ЗНО почки за период 2016–2020 гг. в Санкт-Петербурге показал, что большинство пациентов были в возрасте старше 60 лет. Такая же тенденция отмечается и при других локализациях опухолевого процесса. В 2016 г. доля пациентов со ЗНО почки в возрасте старше 60 лет составила 68,9 % ($n = 668$), в 2017 г. – 68,4 % ($n = 664$), в 2018 г. – 70,5 % ($n = 694$), в 2019 г. – 70,3 % ($n = 685$), в 2020 г. – 69,6 % ($n = 600$) (табл. 4).

За анализируемый период наблюдения в России чаще ЗНО почки выявляли на I стадии заболевания: в 2016 г. – 44,3 %, в 2017 г. – 47,9 %, в 2018 г. – 49,4 %, в 2019 г. – 51,4 %, в 2020 г. – 51,1 %, в 2021 г. – 53,0 % (табл. 5).

Также отмечалось уменьшение числа случаев заболевания с неустановленной стадией. Анализ данных по ФО показал, что наибольшее число случаев диагностики заболевания на I стадии в 2016 г. наблюдалось в Уральском ФО (51,3 %), в 2017 г. – в Уральском и Дальневосточном ФО (по 54,2 %), в последующие годы – в Уральском ФО (в 2018 г. – 54,8 %, в 2019 г. – 58,3 %, в 2020 г. – 57,1 %, в 2021 г. – 60,5 %). Самая

низкая частота выявления ЗНО почки на I стадии зафиксирована в Северо-Кавказском ФО, хотя она и увеличилась с 32,0 % в 2016 г. до 43,0 % в 2021 г. Наряду с большой частотой выявления ЗНО на I стадии частота диагностирования заболевания на IV стадии за весь анализируемый период также была достаточно высокой. Так, в 2021 г. в Уральском ФО частота выявления ЗНО почки IV стадии составила 20,3 %, тогда как II и III стадий – только 9,6 и 9,5 % соответственно (табл. 6).

Та же тенденция прослеживается и в других ФО. Наибольшая частота поздней диагностики ЗНО почки в 2016–2018 гг. отмечена в Южном ФО (23,1; 21,7 и 23,3 % соответственно), в 2019 г. сопоставимые данные получены для Южного ФО (21,1 %) и Дальневосточного ФО (21,0 %). В 2020 г. по частоте выявления случаев ЗНО почки IV стадии онкологического процесса на I-е место вышел Уральский ФО (22,8 %), а в 2021 г. – Южный и Дальневосточный ФО (по 20,5 %).

В Санкт-Петербурге в 2016–2021 гг. большинство случаев ЗНО почки выявлено в I стадии (см. рисунок), что выше, чем в среднем по России.

Вместе с тем в 2021 г. по сравнению с предыдущим 5-летним периодом отмечено уменьшение числа случаев диагностики заболевания на II стадии и увеличение – на III стадии.

Таблица 5. Число случаев злокачественных новообразований почки в России в 2016–2021 гг. с учетом стадий онкологического процесса, %
Table 5. Number of cases of kidney cancer in Russia in 2016–2021 taking into account the stages of the oncological process, %

Год наблюдения Year of observation	I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV	Без учета стадий No stage
2016	44,3	17,3	16,9	19,9	1,9
2017	47,9	16,0	15,5	19,1	1,5
2018	49,4	14,8	14,8	20,0	0,9
2019	51,4	13,0	14,7	19,8	1,2
2020	51,1	12,5	14,8	20,8	0,8
2021	53,0	12,2	14,7	19,6	0,5

Таблица 6. Число случаев злокачественных новообразований почки в 2021 г. с учетом стадий онкологического процесса по территориям России, %
Table 6. Number of cases of kidney cancer in 2021 taking into account the stages of the oncological process in the territories of Russia, %

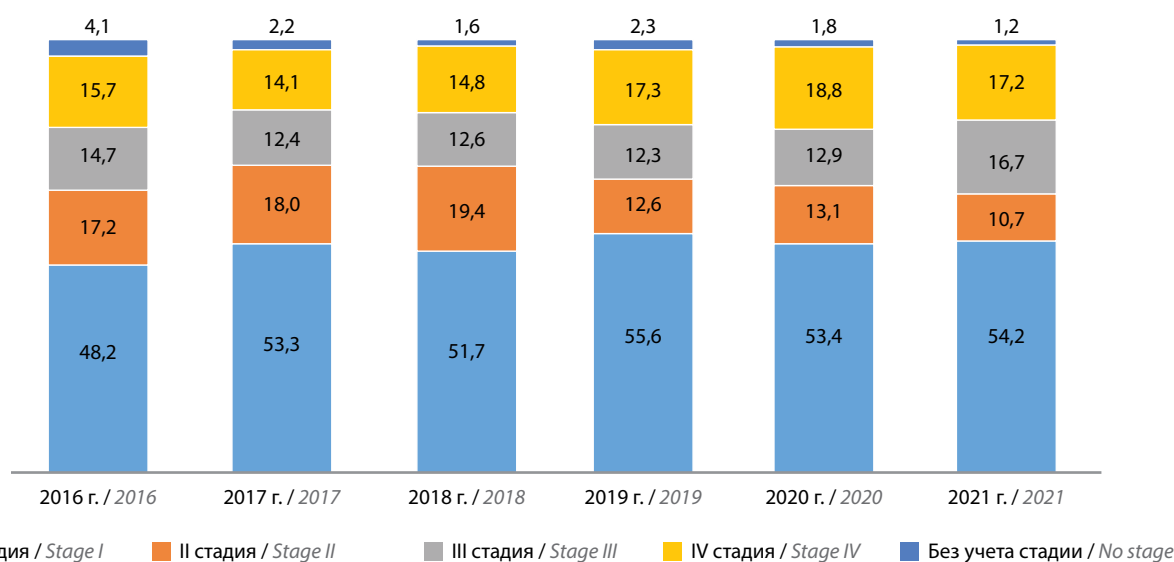
Округ/регион России District/region of Russia	I стадия Stage I	II стадия Stage II	III стадия Stage III	IV стадия Stage IV	Без учета стадии No stage
Россия Russia	53,0	12,2	14,7	19,6	0,5
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	43,0	19,6	16,1	20,8	0,4
Центральный федеральный округ Central Federal District	51,7	11,8	16,9	19,0	0,6
Южный федеральный округ Southern Federal District	50,3	14,1	14,8	20,5	0,3
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	53,1	13,5	12,8	20,1	0,5
Уральский федеральный округ Ural Federal District	60,5	9,6	9,5	20,3	0,1
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	54,9	10,2	16,3	18,0	0,6
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	54,2	11,2	13,8	20,5	0,2
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	52,8	11,0	16,1	19,4	0,7

За период 2016–2020 гг. стандартизованный показатель смертности пациентов от ЗНО почки в России снизился с 3,34 до 2,99 случая на 100 тыс. населения (оба пола) (табл. 7).

В 2020 г. самый низкий показатель смертности был зафиксирован в Северо-Кавказском ФО (2,12 случая на 100 тыс. населения), самый высокий – в Дальневосточном ФО (3,52 случая на 100 тыс. населения).

В России наблюдалось снижение показателя односторонней летальности, который в 2020 г. составил 14,1 %, тогда как в 2016 г. данный параметр был 15,7 % (табл. 8).

Наиболее выраженное снижение числа случаев смерти пациентов в течение 1-го года после установления диагноза ЗНО почки зафиксировано в Северо-Кавказском ФО – с 17,2 % в 2016 г. до 12,0 % в 2020 г.



Число случаев злокачественных новообразований почки в Санкт-Петербурге в 2016–2021 гг. с учетом стадий онкологического процесса
Number of cases of kidney cancer in Saint Petersburg in 2016–2021 taking into account the stages of the oncological process

Таблица 7. Стандартизованные показатели смертности населения от злокачественных новообразований почки (на 100 тыс. населения) в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России (оба пола)

Table 7. Standardized mortality rates from kidney cancer (per 100,000 population) in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia (both sexes)

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	3,34	3,12	3,10	3,08	2,99
Москва Moscow	3,36	2,52	2,57	2,43	2,52
Санкт-Петербург Saint Petersburg	3,55	3,32	3,26	3,47	3,22
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	2,13	2,11	1,90	1,58	2,12
Центральный федеральный округ Central Federal District	3,28	2,85	2,98	2,76	2,80
Южный федеральный округ Southern Federal District	2,92	2,67	2,63	2,78	2,84
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	3,13	3,00	3,06	3,09	2,93
Уральский федеральный округ Ural Federal District	3,85	3,71	3,51	3,56	3,13
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	3,60	3,59	3,20	3,48	3,34
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	3,91	3,33	3,67	3,67	3,52
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	4,07	3,93	3,89	3,93	3,50

В Санкт-Петербурге за период 2016–2020 гг. стандартизованный показатель смертности снизился с 3,55 до 3,22 случая на 100 тыс. населения обоего пола, однако рост смертности отмечен в 2019 г. по сравнению с предыдущим годом с 3,26 до 3,47 случая на 100 тыс. населения обоего пола (см. табл. 7). Данный показатель за анализируемый период был максимальным в этом году. Одногодичная летальность в Санкт-Петербурге у больных со ЗНО почки в 2016–2018 гг. была ниже общероссийских данных, но в 2019 г. показатели сравнялись, а в 2020 г. обращает на себя внимание существенное повышение (на 26,9 %) одногодичной летальности в Санкт-Петербурге по сравнению с данными в целом по стране (см. табл. 8). Повышение показателя одногодичной летальности в 2020 г. в Санкт-Петербурге обусловлено в том числе сложной эпидемиологической обстановкой в этот период. В некоторых регионах России (Дальневосточном, Приволжском ФО), как и в Санкт-Петербурге, отмечалось повышение показателя одногодичной летальности.

Показатель 5-летней выживаемости больных со ЗНО почки в России в период 2016–2020 гг. имел устойчивую тенденцию к увеличению и в 2020 г. составил 59,7 случая на 100 тыс. населения (табл. 9).

Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости в 2016 г. зафиксированы в Уральском и Северо-

Западном ФО, в 2017 г. — в Северо-Западном и Центральном ФО, в 2018 г. — в Северо-Западном, Центральном и Южном ФО. В 2019 и 2020 гг. лидирующие позиции сохранялись за Центральным и Северо-Западным ФО. Самый низкий показатель 5-летней выживаемости отмечался в Дальневосточном ФО. Показатели 5-летней выживаемости больных со ЗНО почки в Санкт-Петербурге за изученный период превышали общероссийские и в 2016 г. составили 56,3 %, в 2017 г. — 59,9 %, в 2018 г. — 60,5 %, в 2019 г. — 62,0 % и в 2020 г. — 64,2 %.

За анализируемый 5-летний период в России число законченных случаев радикального лечения ЗНО почки оставалось относительно стабильным и в 2020 г. составило 66,1 % (табл. 10).

Наибольший удельный вес среди методов радикального лечения ЗНО почки имеет хирургическое вмешательство (от 92,6 до 94,3 %). При этом в период 2016–2020 гг. отмечались снижение доли комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) методов лечения ЗНО почки (на 1,6 %) и незначительное увеличение доли химиолучевых технологий (с 0,1 до 0,7 %).

Анализ данных по ФО продемонстрировал, что в 2016 г. наиболее высокий показатель законченных случаев лечения ЗНО почки был зафиксирован в Сибирском ФО (69,3 %), в 2017 и 2018 гг. — в Северо-

Таблица 8. Показатели одногодичной летальности больных со злокачественными новообразованиями почки в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России, %

Table 8. Indicators of one-year mortality in patients with kidney cancer in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia, %

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	15,7	15,2	14,5	14,6	14,1
Санкт-Петербург Saint Petersburg	12,8	14,2	14,2	14,6	17,9
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	17,2	16,1	15,4	13,6	12,0
Центральный федеральный округ Central Federal District	15,1	15,5	14,4	14,1	13,2
Южный федеральный округ Southern Federal District	16,4	14,3	14,3	14,9	14,3
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	16,1	15,3	14,8	14,8	15,0
Уральский федеральный округ Ural Federal District	15,6	13,6	14,5	14,9	13,8
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	15,4	16,0	14,3	13,6	14,7
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	17,3	15,5	14,4	13,9	14,9
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	15,3	15,1	14,3	16,1	14,6

Таблица 9. Показатели 5-летней выживаемости больных со злокачественными новообразованиями почки в 2016–2020 гг. с учетом данных по территориям России, %

Table 9. Distribution of 5-year survival rates in patients with kidney cancer in 2016–2020 taking into account data on the territories of Russia, %

Округ/регион России District/region of Russia	2016 г. 2016	2017 г. 2017	2018 г. 2018	2019 г. 2019	2020 г. 2020
Россия Russia	54,4	55,7	56,7	58,0	59,7
Санкт-Петербург Saint Petersburg	56,3	59,9	60,5	62,0	64,2
Северо-Кавказский федеральный округ North Caucasian Federal District	48,0	52,8	53,9	55,1	57,2
Центральный федеральный округ Central Federal District	55,3	58,1	58,3	60,3	61,8
Южный федеральный округ Southern Federal District	52,9	56,4	58,1	57,9	59,8
Приволжский федеральный округ Privolzhsky Federal District	55,2	55,1	57,9	57,6	59,0
Уральский федеральный округ Ural Federal District	56,0	54,9	54,0	56,3	59,7
Северо-Западный федеральный округ Northwestern Federal District	56,3	57,6	58,4	60,2	61,7
Дальневосточный федеральный округ Far Eastern Federal District	52,3	51,3	51,9	53,7	54,6
Сибирский федеральный округ Siberian Federal District	52,0	52,8	53,6	56,0	57,3

Таблица 10. Число случаев злокачественных новообразований почки в России и Санкт-Петербурге, лечение которых закончено в 2016–2020 гг., %
Table 10. Number of cases of kidney cancer in Russia and Saint Petersburg with completed treatment in 2016–2020, %

Год наблюдения Year of observation	Всего Total		С использованием технологий Using technologies					
			только хирургических only surgical		комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) combined or integrated (except chemoradiation)		химиолучевых chemoradiation	
	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg
2016	65,5	70,4	92,6	98,4	7,3	1,6	0,1	0
2017	66,6	72,4	93,1	97,8	6,6	2,2	0,3	0
2018	67,0	73,7	94,3	96,8	5,2	3,2	0,5	0
2019	67,4	71,0	93,8	98,3	5,4	1,7	0,7	0
2020	66,1	73,3	93,6	98,1	5,7	1,9	0,7	0

Западном ФО (70,3 и 68,8 % соответственно), в 2019 г. — в Центральном ФО (68,9 %), в 2020 г. — в Приволжском ФО (68,9 %). Самые низкие показатели в 2016 г. отмечались в Уральском (54,8 %) и Северо-Кавказском (57,1 %) ФО, в 2017 и 2018 гг. — в Северо-Кавказском ФО (56,1 и 58,5 % соответственно), в 2019 г. — в Южном ФО (64,5 %), в 2020 г. — в Сибирском ФО (61,1 %).

В 2016 г. доля только хирургических методов лечения была наибольшей в Северо-Западном ФО — 97,3 %, в 2017 г. практически одинаковые показатели отмечены в Северо-Западном и Уральском ФО (97,3 и 97,1 % соответственно), а в последующие годы лидирующие позиции сохранял Уральский ФО (в 2018 г. — 98,6 %, в 2019 г. — 98,5 %, в 2020 г. — 98,8 %). Обращает на себя внимание удельный вес, превышающий общероссийские показатели, комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) методов лечения в 2016 г. в Северо-Кавказском (18,0 %) и Южном (10,9 %) ФО, в 2017 г. — в Дальневосточном ФО (10,5 %), в 2018 и 2019 гг. — в Южном ФО (8,5 и 8,1 % соответственно), в 2020 г. — вновь в Дальневосточном ФО (12,6 %, что на 6,9 % выше данных по стране в целом). Среди методов радикального лечения ЗНО почки доля химиолучевых технологий за анализируемый период в целом составляла менее 1 %, однако в 2018–2020 гг. этот показатель был выше в Центральном ФО (1,6; 2,0 и 2,4 % соответственно).

Удельный вес законченных случаев радикального лечения ЗНО почки в Санкт-Петербурге за все годы наблюдения превышал среднероссийские показатели: в 2016 г. — на 4,9 %, в 2017 г. — на 5,8 %, в 2018 г. — на 6,7 %, в 2019 г. — на 3,6 %, в 2020 г. — на 7,2 % (см. табл. 10). Кроме этого, обращает на себя внимание удельный вес хирургических методов в структуре законченных случаев лечения ЗНО почки в Санкт-Петербурге, также превышающий данные по стране: в 2016 г. — на 5,8 %, в 2017 г. — на 4,7 %, в 2018 г. — на 2,5 %, в 2019 г. — на 4,5 %, в 2020 г. — на 4,5 %. При этом удельный вес комбинированных или комплексных (кроме химиолучевых) методов радикального лечения ЗНО почки за все годы был существенно ниже показателей по стране: в 2016 г. — на 5,7 %, в 2017 г. — на 4,4 %, в 2018 г. — на 2 %, в 2019 г. — на 3,7 %, в 2020 г. — на 3,8 %. Законченных случаев химиолучевого лечения в Санкт-Петербурге не было (см. табл. 10).

Обсуждение

Применение при статистическом анализе только общего грубого показателя заболеваемости ЗНО нередко приводит к ошибочным заключениям, поскольку в этом случае не учитываются процесс естественного старения населения и увеличение доли лиц старшей возрастной группы [12]. Более объективно характеризует сравниваемые группы по основным параметрам

(возрастной структуре, тяжести заболевания и др.) метод стандартизации. Следует отметить, что стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО почки в целом по стране и в Санкт-Петербурге за период 2016–2020 гг. стабильные, что свидетельствует о ежегодном высоком уровне диагностики этой патологии и онконастороженности врачей общей практики (первичного звена). В то же время высокие диагностические возможности, а также увеличение выявляемости новообразований и качественное оказание медицинской помощи приводят к росту распространенности ЗНО почки среди населения. По мнению Н. Harrison и соавт., низкая распространенность рака почки зачастую означает неэффективный скрининг населения [13]. В Санкт-Петербурге, как и в целом по России, констатируется устойчивый рост показателя заболеваемости ЗНО почки.

Особое внимание следует уделять онкологическому скринингу лиц в возрасте старше 60 лет, поскольку именно эта возрастная категория является преобладающей в структуре заболеваемости ЗНО почки в Санкт-Петербурге. Возраст — один из доминирующих факторов риска развития ЗНО почки в популяции [8, 14]. Следует отметить, что в структуре заболеваемости ЗНО почки в Санкт-Петербурге за период 2016–2020 гг. доля пациентов в возрасте 40–59 лет практически не изменилась.

Известно, что степень распространенности опухолевого процесса на момент установления диагноза является одним из основных прогностических факторов в онкологической практике [1, 14]. О хорошем уровне диагностики ЗНО почки и своевременном выявлении больных как в целом по стране, так и в Санкт-Петербурге свидетельствует большой процент (>60 %) верификации заболевания на I–II стадиях. Вместе с тем обращает на себя внимание значительная доля лиц с IV стадией онкологического процесса, что свидетельствует о «скрытом» течении заболевания у некоторых больных, а также о несвоевременном обращении пациентов за медицинской помощью. Почти у каждого 5-го пациента ЗНО почки выявляют на IV стадии. Это требует тщательного анализа причин данного обстоятельства, а также пересмотра и оптимизации алгоритмов скрининга онкологической патологии почки. К сожалению, в нашей стране доля ЗНО почки, выявленных активно, остается невысокой (23,0 % в 2021 г.) [2], в то же время в Санкт-Петербурге этот показатель больше — 26,2 % в 2021 г.

Оказание медицинской помощи больным с распространенными стадиями опухолевого процесса является сложной клинической задачей, существенно увеличивает экономические затраты системы здравоохранения. В то же время лечение ЗНО ранних стадий сопровождается меньшими экономическими затратами. Внедрение методов скрининга позволит увеличить долю ранних стадий ЗНО почки и, соответственно,

снизить экономические затраты, сохранить функционирующий орган и обеспечить достойное качество жизни пациентов [15].

На фоне роста заболеваемости ЗНО почки в 2016–2020 гг. в России в целом и Санкт-Петербурге в частности отмечается снижение показателей смертности, что свидетельствует об эффективности лечебно-диагностических, а также организационных мероприятий, осуществляемых органами управления здравоохранения. Однако оценка показателей смертности не является однозначной и требует более углубленного анализа, поскольку на этот параметр оказывают влияние многие факторы, в том числе возрастной состав населения [12].

Важный параметр качества оказания онкологической помощи населению — показатель одногодичной летальности, который во многом зависит от запущенности онкологического процесса. В Санкт-Петербурге у больных со ЗНО почки отмечается нестабильная динамика показателя одногодичной летальности до 2020 г. Повышение данного показателя в 2020 г., возможно, связано с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19, что обусловило более быстрое прогрессирование опухолевого процесса.

Одним из объективных показателей качества оказания онкологической помощи в стране является 5-летняя выживаемость. Совершенствование онкологической помощи больным со ЗНО почки направлено прежде всего на снижение показателей смертности пациентов, в том числе в зависимости от стадии онкологического заболевания. Результаты проведенного исследования и положительная динамика показателей 5-летней выживаемости, которые превышают общероссийские данные, свидетельствуют о высоком уровне специалистов урологического профиля в Санкт-Петербурге и в России в целом.

Основным методом лечения верифицированных ЗНО почки является хирургическое вмешательство, доля которого в структуре случаев законченного радикального лечения стабильно составляет >90 %, а в Санкт-Петербурге — >98 %. В последние годы широкое распространение получили минимально инвазивные лапароскопические операции при различной патологии, в том числе при ЗНО почки. Установлено, что лапароскопическая резекция почки обеспечивает более высокое качество жизни больных в раннем и отдаленном послеоперационном периодах по сравнению с радикальной нефрэктомией [16]. Эффективная ранняя диагностика заболеваний и широкое применение лапароскопических технологий при хирургическом лечении новообразований почки позволяют повысить выживаемость больных и, безусловно, улучшить качество их жизни.

Заключение

Оценка основных медико-статистических показателей деятельности онкоурологической службы горо-

да свидетельствует о том, что в целом онкологическая помощь больным со ЗНО почки в Санкт-Петербурге оказывается на надлежащем уровне, сопоставимом с общероссийским. Основные статистические показате-

тели в некоторых случаях превосходят общероссийские. Анализ медико-статистических данных больных со ЗНО почки может использоваться при выборе методов лечения и совершенствовании онкологической помощи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gray R.E., Harris G.T. Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2019;99(3):179–84.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
3. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A.S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol* 2018;28(1):62–79.
DOI: 10.1097/MOU.0000000000000454
4. Носов А.К., Лушина П.А. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге. *Сибирский онкологический журнал* 2017;16(5):95–103.
DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103
Nosov A.K., Lushina P.A. Kidney cancer incidence and mortality in Russia and Saint-Petersburg. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2017;16(5):95–103. (In Russ.).
DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-95-103
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. СПб., 2015. 295 с.
Merabishvili V.M. Malignant neoplasms in Saint Petersburg. Saint Petersburg, 2015. 295 p. (In Russ.).
6. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74–84.
DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.).
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.).
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.).
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с.
State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.).
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2020. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 239 p. (In Russ.).
12. Мерабишвили М.В. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. 2-е изд., доп. Часть I. СПб., 2015. 223 с.
Merabishvili M.V. Oncological statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. 2nd edn., enlarged. Part I. Saint Petersburg, 2015. 223 p. (In Russ.).
13. Harrison H., Thompson R.E., Lin Z. et al. Risk prediction models for kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2021;7(6):1380–90. DOI: 10.1016/j.euf.2020.06.024
14. Гаас М.Я., Каприн А.Д., Воробьев Н.В. и др. Предикторы местного рецидива рака почки. Наш опыт. *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(4):16–24.
DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-16-24
Gaas M.Ya., Kaprin A.D., Vorobyev N.V. et al. Predictors of local recurrence of renal cell cancer. Our experience. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(4):16–24. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-16-24
15. Cheung D., Frankel J., Tut P. et al. Treatment on active surveillance of small renal masses: progression vs. preference. *Can Urol Assoc J* 2022;16(4):97–101. DOI: 10.5489/cuaj.7451
16. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Орлов И.Н. и др. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака почки. *Онкоурология* 2019;15(2):25–34.
DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-25-34
Popov S.V., Guseynov R.G., Orlov I.N. et al. Evaluation of quality of life of patients after surgical treatment of kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):25–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-25-34

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;

Р.Г. Гусейнов, И.Н. Орлов, В.В. Хижа, А.В. Язенок, В.В. Перепелица: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

К.В. Сивак, Н.С. Буненков, А.С. Улитина: написание текста статьи.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the research design, article writing, article editing;

R.G. Guseynov, I.N. Orlov, V.V. Khizha, A.V. Yazenok, V.V. Perepelitsa: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

K.V. Sivak, N.S. Bunenkov, A.S. Ulitina: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

В.В. Хижа / V.V. Khizha: <https://orcid.org/0000-0002-4218-0228>

А.В. Язенок / A.V. Yazenok: <https://orcid.org/0000-0002-1334-8191>

К.В. Сивак / K.V. Sivak: <https://orcid.org/0000-0003-4064-5033>

В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

Н.С. Буненков / N.S. Bunenkov: <https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

А.С. Улитина / A.S. Ulitina: <https://orcid.org/0000-0003-3011-1812>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Олегу Борисовичу Лорану – 80 лет

24 июля отметил 80-летний юбилей один из основоположников современной отечественной урологии, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Олег Борисович Лоран.

Профессиональный путь Олег Борисович начал в 1960-м году, когда поступил в 1-й Московский медицинский институт, после окончания которого в течение 3 лет работал врачом-хирургом в Салдинской городской больнице (г. Верхняя Салда Свердловской области), а затем — ординатором урогинекологического отделения больницы им. С.П. Боткина под руководством Д.В. Кана. В 1973 г. защитил кандидатскую, а в 1990 г. — докторскую диссертацию. На кафедре урологии Московского медицинского стоматологического института (ныне Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова) Олег Борисович прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой.



Спустя 30 лет Олег Борисович вернулся в Боткинскую больницу — клиническую базу кафедры урологии. С октября 2001 г. О.Б. Лоран возглавил кафедру урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования. В 2016 г. был избран академиком РАН.

Опытнейший и самоотверженный врач, блестящий ученый и новатор, педагог, воспитавший целую плеяду профессионалов, уролог с мировым именем, автор множества учебных пособий и монографий, Олег Борисович — носитель уникального опыта реконструктивной хирургии в урологии, который он приобрел у профессора Д.В. Кана и смог передать своим ученикам. Огромное трудолюбие, интеллигентность, человечность, высокая общемедицинская эрудиция и этика академика О.Б. Лорана позволили ему завоевать искреннюю любовь и уважение коллег и пациентов.

Олег Борисович является непрекаемым авторитетом в области оперативной урогинекологии, онкоурологии, реконструктивно-пластической хирургии, врачом, за советом и помощью к которому обращаются профессора, а пациенты обретают надежду даже в самых тяжелых ситуациях.

Правление Российского общества онкоурологов, редколлегия журнала «Онкоурология» сердечно поздравляют Олега Борисовича Лорана с 80-летием и желают ему крепкого здоровья, семейного благополучия, воплощения всех стремлений и чаяний в жизнь. Спасибо за Ваши качества: справедливость, мудрость, профессиональное отношение и грамотное руководство. Вы продолжаете оставаться для всех нас образцом профессионализма, человечности и стремления упорным трудом изменить мир к лучшему!

Дмитрию Юрьевичу Пушкарю – 60 лет

Исполнилось 60 лет Дмитрию Юрьевичу Пушкарю, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному врачу РФ, главному урологу Минздрава России, заведующему кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Дмитрий Юрьевич родился 19 июля 1963 г. в Москве.

В 1986 г. с отличием окончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института. В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональное состояние нижних мочевых путей после радикальных операций на матке», в 1996 г. — докторскую диссертацию «Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи».

Дмитрий Юрьевич является членом многих авторитетных медицинских, общественных и образовательных организаций: Европейской ассоциации урологов, Американской урологической ассоциации, Международного общества урологов, Общества по удержанию мочи, Правления Европейской школы урологов (единственный из России и стран СНГ), приглашенным профессором Иерусалимского университета, а также членом Совета при Президенте Российской Федерации по науке и образованию, членом президиума Российского общества урологов.

Академик Д.Ю. Пушкарь — выдающийся ученый, один из ведущих урологов страны, практикующий



хирург мирового масштаба. Выполняемые им оперативные пособия: высокотехнологические открытые и эндоскопические операции на предстательной железе, мочевом пузыре и почке; робот-ассистированные операции в урологии; реконструктивные операции на органах мочевой системы. Многие операции выполняются по его методике как в России, так и за рубежом.

Дмитрий Юрьевич имеет наибольший опыт роботической хирургии у больных раком предстательной железы и является пионером робот-ассистированных операций в России. Одним из первых внедрил роботические системы Da Vinci в российскую систему здравоохранения. В 2008 г. выполнил первую в Москве робот-ассистированную операцию по удалению предстательной железы, пораженной раком, с помощью системы Da Vinci. В 2018 г. провел первую операцию с использованием уникальной робот-ассистированной хирургичес-

кой системы отечественного производства.

В 2020 г., в период пандемии COVID-19, Д.Ю. Пушкарь стал главным клиническим исследователем по препарату Фавипиравир.

Д.Ю. Пушкарь — эксперт и признанный международный авторитет в области реконструктивно-восстановительной урологии, разработчик использующейся во всем мире sling-овой операции с применением короткого кожного лоскута. Запатентовал свое изобретение «минимизированные петлевые оперативные вмешательства», цель которых излечить больных от недержания мочи; такой подход позволяет избежать полостной операции и свести к минимуму ущерб для здоровья. Он единственный уролог России, сертифицированный высшей европейской урологической комиссией FEBU (Fellow of the European Board of Urology).

Дмитрий Юрьевич читает лекции студентам МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а также врачам на факультете последипломного образования. С 1990 г. является одним из первых российских ученых приглашенным лектором в крупнейшие институты и клиники Западной Европы. С 2004 г. осуществляет подготовку врачей-урологов в регионах России в рамках курсов «Современная урология» совместно с ведущими урологами Европы, а также руководит стажировкой на рабочем месте как отечественных, так и зарубежных специалистов. Стал инициатором образовательных проектов,

объединившим урологов и врачей смежных специальностей в рамках российских мероприятий, таких как Московская урологическая школа и Московская онкоурологическая школа.

Д.Ю. Пушкарь руководит кафедрой урологии МГМСУ, одной из наиболее крупных урологических университетских клиник России. Под его руководством на кафедре разрабатываются такие научные направления, как гистоморфологическая оценка предраковых и раковых заболеваний предстательной железы, факторы риска и онкомаркеры у больных раком мочевого пузыря, возможности прогноза развития расстройств мочеиспускания у больных с аденомой предстательной железы, новые диагностические процедуры у больных с недержанием мочи, сравнительный анализ малоинвазивных операций в урогинекологии, определение роли и места лапароскопических вмешательств в урологии, разработка программы омоложения мужчины и профилактики эректильной дисфункции, комбинированные методы лечения пролапса тазовых органов, реконструктивная урология, женская урология, урогинекология, робототехника в урологии. В настоящее время ка-

федра имеет наибольший в России опыт выполнения роботических оперативных вмешательств, реконструктивной урологии.

Под руководством Д.Ю. Пушкаря организован и проведен мониторинг работы стационарной урологической службы по вопросам качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с экстренной патологией: гематурией, острым пиелонефритом, почечной коликой. Совместно с членами Российского общества урологов проведена работа по подготовке проекта профстандартов по урологии, включающего список навыков, умений и ключевых компетенций.

В 2005 г. Д.Ю. Пушкарю присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». В 2006 г. он награжден премией лучшим врачам России «Призвание», в 2010 г. — международной премией «Профессия — жизнь» в номинации «За личный вклад в развитие современной урологии», в 2013 г. — премией Правительства РФ в области образования. В 2014 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». В 2019 г. награжден премией г. Москвы в области медицины за создание Московской программы роботической хирургии, в 2019 г. —

Почетной грамотой Президента РФ за заслуги в научно-педагогической деятельности, подготовке высококвалифицированных специалистов и многолетнюю добросовестную работу, в 2021 г. — орденом Пирогова за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу, в 2021 г. — знаком отличия «За заслуги перед Москвой» за заслуги в области здравоохранения, большой личный вклад в развитие науки и многолетнюю плодотворную деятельность на благо г. Москвы и москвичей, в 2023 г. — Государственной премией РФ в области науки и технологий «За научное обоснование и внедрение в клиническую практику концепции минимально инвазивного хирургического лечения онкологических заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства в РФ».

Под руководством Д.Ю. Пушкаря защищены более 50 кандидатских и докторских диссертаций. Он автор более 1000 научных работ, 11 патентов, а также свыше 50 монографий и руководств, 10 из которых написаны в соавторстве с ведущими западными урологами и опубликованы на английском языке в Европе и США.

Редакция журнала «Онкоурология» и Российское общество онкоурологов искренне поздравляют Дмитрия Юрьевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, профессионального долголетия и успехов!

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Онкоурология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информация на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу goou@goou.ru с пометкой «Главному редактору. Публикация в журнале «Онкоурология».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.